

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

501
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME UNIVERSITAIRE

par

RUBIN PINUS

Né le 12 Juillet 1906, à GORODZIEJ (Pologne)

**Sur un nouveau
cas d'association de
lymphogranulomatose
maligne et de tuberculose**

Étude anatomo-clinique et pathogénique

Président : Monsieur le Professeur CARNOT.

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince 26,

1932

**Sur un nouveau
cas d'association
lymphogranulomatose
maligne et de tuberculose**

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et psychiâtrie
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri..	Pathologie médicale.
BROCO	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT...	Physiologie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART	
D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUGUENIN	Pathologie médicale.
HUTINEL	Hygiène.
JOANNON	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)..	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI ..	Neuro-psychiâtre.
LIAN	Pathologie médicale.
MULON	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉZARY	Dermatologie et syphili- graphie.
VALLERY-RADOT..	
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS EN EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
GUÉNIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
LEQUEUX	Obstétrique.	REITTERER	Histologie.
LEROUX ..	Anatomie pathologique.	ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgic.
CHIRAY	— id. —	MOCQUOT	— id. —
DEBRÉ	— id. —	PROUST	— id. —
DUVOIR	— id. —	SCHWARTZ	— id. —
BASSET	Clinique chirurgic.	LE LORIER	— id. —
CHEVASSU	— id. —	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétric.
HEITZ-BOYER	— id. —	METZGER	— id. —

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLE -BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932
—

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

RUBIN PINUS

Né le 12 Juillet 1906, à GORODZIEJ (Pologne)

**Sur un nouveau
cas d'association
lymphogranulomatose
maligne et de tuberculose**

Étude anatomo-clinique et pathogénique

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

EDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince 26,

1932



A MON PERE

A MA MERE

*Bien faible témoignage de mon
affectueuse reconnaissance
et d'attachement filial.*

A MES CHERS FRERES

*Témoignage de profonde affec-
tion.*

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. CARNOT,

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de ce modeste travail. En témoignage de ma profonde et respectueuse affection.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur LAEDERICH,

**Médecin de l'Hôpital Necker,
Chevalier de la Légion d'Honneur.**

*En remerciement des leçons
cliniques qu'il nous a faites
et des conseils qu'il nous a
prodigués.*

A MON ANCIEN CONFERENCIER ET AMI

Monsieur le Docteur MAMOU,
Médecin-Assistant de l'Hôpital Necker.

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et aidé de ses con-
seils précieux. En témoi-
gnage de ma profonde grati-
tude.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

Nous avons observé, dans le service de notre maître, M. le Docteur Laederich, un cas de lympho-granulomatose maligne à début médiastinal. Cette observation a du reste fait le sujet d'une publication par MM. Laederich et Mamou à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 13 mai 1932. Nous avons complété cette observation surtout au point de vue histologique et nous apportons des microphotographies des lésions histologiques (l'une du foie, l'autre du rein où l'on voit nettement les cellules de Sternberg).

Nous insisterons surtout dans notre thèse sur la difficulté du diagnostic histologique de la maladie de Hodgkin, et nous discuterons ses rapports avec la tuberculose.

Remercions tout particulièrement M. le Docteur Laederich et son assistant, M. le Docteur Mamou, de nous avoir guidé dans ce travail.

CHAPITRE I

OBSERVATIONS CLINIQUES

Observation 1

(Personnelle,

publiée par MM. Laederich et Mamou)

Association de lymphogranulomatose maligne et de granulie. Début médiastinal. Signes typiques de l'affection. Diagnostic histologique très difficile. Granulie à l'autopsie.

La malade L..., âgée de 32 ans, entre à l'hôpital Necker, Salle Peter, le 1^{er} juin 1928, pour altérations de l'état général et manifestations douloureuses thoraciques.

Depuis le mois de décembre 1927, elle tousse fréquemment et se sent fatiguée, courbaturée et souvent fébrile le soir. Mais c'est surtout depuis un mois qu'une petite toux sèche, fatigante, ne la

quitte plus, et que son état général décline rapidement. De plus, elle ressent des douleurs assez vives survenant tous les deux ou trois jours par crises, dans la région précordiale, donnant la sensation de constriction thoracique et irradiant à l'épaule et au bras gauches, qui restent légèrement engourdis après la crise.

L'examen à cette période montre une malade fatiguée, aux traits émaciés. La température oscille autour de 38°, avec des remissions matutinales à 37°5. Aux poumons, l'auscultation la plus attentive ne révèle que quelques sibilants discrets dans les deux champs pulmonaires. Au cœur, les bruits sont bien frappés. L'aorte n'est pas perceptible au manubrium sternal. Le pouls est régulier, battant à 90. La T. A. est à 13 1/2-7 1/2 au Vaquez. Les oscillations du Pachon sont identiques aux deux bras, variant entre 4 et 10.

L'examen somatique, par ailleurs, ne révèle rien d'anormal. Pas d'adénopathies périphériques, foie et rate normaux. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. La réaction de Wassermann est négative dans le sang. Aucun antécédent à signaler. Il n'existe aucun signe de spécificité acquise, ni d'hérédo-syphilis, pas de fausses couches. Le mari est bien portant.

Par contre, l'examen radiologique est riche d'enseignements. Les poumons sont normaux, avec des sommets s'éclairant bien à la toux et des sinus costo-diaphragmatiques libres et mobiles. Tranchant sur la clarté pulmonaire, apparaît à l'écran une masse médiastinale volumineuse supra-cardiaque, à contour net et régulier, non pulsatile. En oblique antérieure, cette ombre occupe le médiastin antérieur et n'est pas accolée au plan osseux vertébral. Sur la plaque radiologique, elle se montre nettement distincte de la trachée et des bronches qui apparaissent très clairement derrière elle.

L'examen du sang montre le 4 juin 1928 :

Hémoglobine : 65 %.

Globules rouges : 4.080.000.

Globules blancs : 12.000.

Pourcentage des globules blancs :

Polynucléaires : 78 %.

Lymphocytes : 3 %.

Grands mononucléaires : 3 %.

Moyens mononucléaires : 12 %.

Eosinophiles : 2 %.

Myélocytes : 2 %.

Une deuxième radioscopie, pratiquée douze jours après, montre une augmentation nette de la masse qui déborde à droite dans le médiastin.

La malade est alors soumise à la radiothérapie (le 14 juin 1928). Le 29 juin, après six séances, la masse a nettement régressé.

La température, après avoir subi une exacerbation à 40° après la première séance, s'est peu à peu abaissée en lysis, et la malade quitte l'hôpital le 11 juillet, améliorée et apyrétique depuis 18 jours.

La malade est revue le 25 octobre 1928; la masse a complètement régressé sous l'influence des rayons (deux séances par semaine).

La radiothérapie est alors interrompue.

Notons à cette date l'apparition d'un léger prurit.

L'examen du sang pratiqué le 25 novembre 1928 montre :

Hémoglobine : 55 à 60 %.

Globules rouges : 3.480.000.

Globules blancs : 33.000.

Polynucléaires : 90 %.

Lymphocytes : 3 %.

Grands mono. : 2 %.

Moyens mono. : 5 %.

Pas d'éosinophiles.

La malade est alors perdue de vue et ce n'est qu'un an après, le 23 novembre 1929, qu'elle revient dans le service. Repartie en province, elle avait subi par intervalles quelques séances de radiothérapie qui l'améliorèrent.

Actuellement, les rayons semblent inefficaces et elle revient absolument aggravée.

L'état général est en effet alarmant. L'amaigrissement est extrême; 10 kgs. ont été perdus en quelques mois. La fièvre s'est rallumée de nouveau, atteignant 38°5; 39°5 le soir. Mais, surtout, des signes fonctionnels très pénibles ont fait leur apparition.

Un prurit « féroce », intenable, continu, provoquant l'insomnie, ne cédant à aucune pommade analgésique, ni à la radiothérapie, ni à la lampe à arc.

Des troubles gastro-intestinaux fort importants et qui aggravent la dénutrition de notre malade; ils consistent tantôt en douleurs épigastriques, sans horaire fixe, survenant par crises, atroces, accompagnées de vomissements alimentaires ou bilieux, souvent incoercibles, à type de crises gastriques, tantôt il s'agit de douleurs abdominales à localisation plus diffuse, avec coliques intestinales, épreintes, faux besoins. Fréquemment, la malade est sujette à des crises diarrhéiques très violentes. En vingt-quatre heures, dix à douze selles sont

émises, liquides, fétides, parfois glaireuses, jamais sanglantes.

Ces symptômes intestinaux, qui ont été dominants pendant la dernière période de la maladie, n'ont été influencés ni par le bismuth, ni par l'opium, ni par radiothérapie abdominale.

A l'examen, on est frappé par l'anémie et le teint cireux de la malade. La peau est couverte de stries d'excoriations, et de petites lésions papuleuses, à type de prurigo, témoins évidents du prurit qu'accuse la malade.

Ces lésions cutanées sont le point de départ de nombreuses folliculites, de pyodermites, qui couvrent la face antérieure des avant-bras et du thorax.

Sur la face antérieure des membres inférieurs, on note la présence de nombreux éléments surélevés, nettement pigmentés et entourés d'un halo hyperpigmenté brunâtre; de la grosseur d'un pois, ils donnent à la palpation la sensation de dureté ligueuse, de véritables nodules embrassées dans le derme.

Les aires ganglionnaires sont engorgées. Aux aisselles, la palpation révèle de gros ganglions du volume de petites noisettes, durs, indolores, roulant sous le doigt, sans périadénite.

Aux aines, les ganglions sont un peu plus volumineux et forment deux gros paquets soulevant les téguments, mobiles sur les plans profonds.

L'abdomen, météorisé, douloureux à la palpation. Celle-ci est difficile et ne permet pas de mettre en évidence des masses profondes abdominales.

La rate est grosse, nettement palpable, débordant de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes. Sa surface antérieure est lisse, régulière, légèrement douloureuse.

Le foie est gros, débordant de deux travers de doigt le rebord ou fausses côtes. Il est mou et sensible à la pression. On ne sent aucune irrégularité à la surface de l'organe.

Par ailleurs, l'examen des autres appareils décelé : aux poumons, quelques râles de bronchite, une submatité à la base droite avec diminution du murmure vésiculaire. Le cœur est bien frappé. La tension artérielle basse est à 9,6; le pouls est petit, régulier.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. Les réflexes, et les pupilles sont normaux.

L'examen du sang montre le 24 octobre 1929 :

Hémoglobine : 40 %.

Globules rouges : 2.950.000.

Globules blancs : 10.000.

Polynucléaires : 85 %.

Lymphocytes : 4 %.

Grands mononucl. : 1 %.

Moyens mononucl. : 1 %.

Eosinophiles : 1 %.

Myélocytes : 2 %.

Chromyélocytes : 1 %.

Myéloblastes : 1 %.

Cellules de Turck : 1 %.

Soumise au traitement radiothérapique, la malade voit néanmoins son état s'aggraver de jour en jour. La température décrit de grandes oscillations irrégulières, sans périodicité ondulante. L'amaigrissement est extrême et confine à la cachexie. La peau de la malade est couverte de lésions de grattage et de pyodermites nécessitant de nombreuses incisions; les lésions cutanées donnent absolument l'impression des pyodermites si fréquentes et si tenaces que l'on observe chez les nourrissons arthrepsiques et cachectiques.

Les troubles digestifs sont encore plus intenses, avec des vomissements à type de crises gastriques et des crises diarrhéiques dysentériques; ils nécessitent des injections de morphine plusieurs fois par jour.



Fig. 1. — Foie (faible, gros). On voit nettement deux follicules tuberculeux, avec deux zones de sclérose environnante, dans laquelle on devine les cellules de Sternberg.

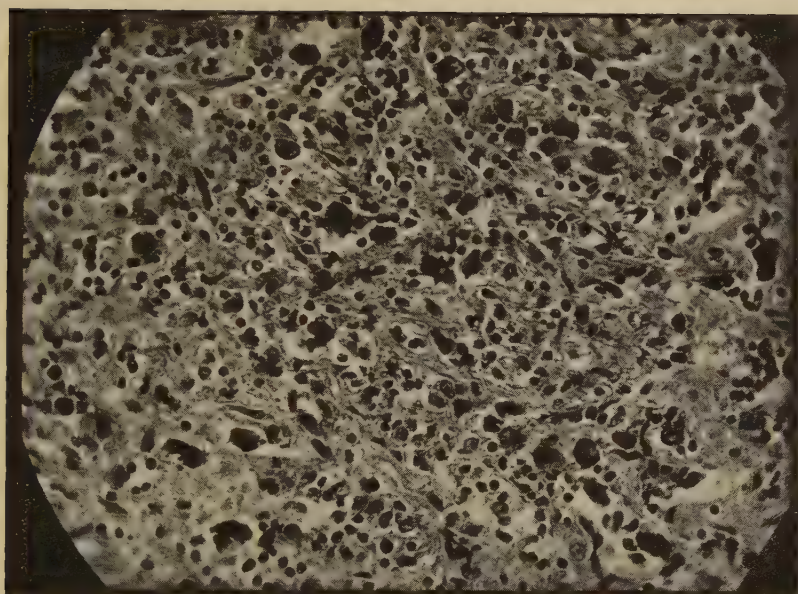


Fig. 2. — Rein (fort gros). On voit nettement les grandes cellules de Sternberg à gros noyaux, et tous les intermédiaires entre cette cellule et les histiocytes, qui traduisent la réaction du système réticulo-endothélial.

La malade meurt dans un état de cachexie douloureuse le 26 novembre 1929, son affection ayant duré un an et cinq mois.

AUTOPSIE

Poumons. — La plèvre droite contient 200 gr. de liquide séreux environ et présente une symphyse à la base. La plèvre gauche est totalement symphysée, et la décortication pulmonaire est extrêmement malaisée.

Au poumon droit, on trouve au sommet un tubercule ancien calcifié. La surface est couverte de fines granulations sous-pleurales. A la coupe, granulée typique et totale; le lobe inférieur est en outre un peu carnifié. Le poumon gauche présente le même aspect.

Cœur. — Il n'y a pas de péricardite. La base du cœur est surmontée de volumineux ganglions prétrachéaux de grosseur d'une montre, blancs lardacés, très durs, sans trace de caséification et d'aspect homogène par ailleurs. Les ganglions intertrachéaux et hilaires ne sont pas augmentés de volume. Notons la présence de ganglions en avant des branches de la crosse de l'aorte. Le cœur est petit, les orifices sont normaux, il n'y a trace d'endocardite.

La cavité péritonéale contient 200 gr. environ d'un épanchement louche. Le péritoine présente un aspect dépoli, avec de fines granulations sur toute la surface des feuilles viscérales et pariétales.

On constate des adhérences au pôle inférieur de la rate et sur la face inférieure du foie.

La rate, pesant 500 gr., est couverte de péri-splénite fibrineuse; sur sa surface se détachent quelques taches blanc-jaunâtres. Sa consistance est dure. A la coupe, elle est parsemée de taches rondes confluentes par places lui donnant un aspect porphyre classique.

Le foie pèse 1.700 gr. Il est le siège d'une péri-hépatite fibrineuse intense. Sa teinte est très pâle, sa consistance très molle. Son aspect rappelle celui du foie amyloïde, avec en plus de gros nodules lardacés.

L'estomac présente à la coupe de fines ulcérations pyloriques, ainsi que de petites masses blanches d'aspect lardacé dans l'épaisseur de sa paroi.

Les reins pèsent ensemble 400 gr. Ils sont gros, parsemés de nodules multiples. A la coupe, de nombreux nodules farcissent le rein; ils sont blancs, durs, non caséeux, de la grosseur d'une amande.

Le pancréas et le duodénum sont bloqués par un volumineux magma de ganglions durs, formant

une masse compacte à aspect néoplasique, pesant 500 gr. La coupe du pancréas est normale. Tout le mésentère présente de fines granulations et contient de nombreux ganglions de même aspect que les précédents.

Toute la chaîne ganglionnaire lombo-aortique est énorme, formée d'une masse ganglionnaire compacte qui se continue jusqu'en bas au niveau des vaisseaux iliaques.

La troisième et la quatrième vertèbres lombaires ont leur face antérieure effondrée et présentent un abcès volumineux; mais la moelle épinière ne semble pas atteinte. Le frottis du pus de ce ganglion n'a pas révélé de bacilles de Koch.

A l'intérieur du cœcum et à la terminaison du côlon, notons des granulations bacillaires.

L'utérus est normal, mais il existe une salpingite gauche avec une trompe épaissie contenant du pus à la coupe.

Inoculations :

La malade s'étant refusée de son vivant à toute biopsie, nous avons prélevé un ganglion inguinal quelques heures après sa mort. L'inoculation de ce ganglion au cobaye, pratiquée le 27 novembre 1929, a déterminé chez l'animal, sacrifié le 31 décembre 1929, une tuberculose classique du type Villemin.

De même, l'inoculation, le 28 novembre 1929, du produit de broyage de la rate, prélevée à l'autopsie, a causé la mort du cobaye le 21 décembre 1929, par tuberculose du type classique.

Examen des pièces d'autopsie :

L'examen histologique a été pratiqué avec M. Foulon que nous tenons à remercier vivement. Il porte sur les ganglions et les organes prélevés à l'autopsie.

Ganglions inguinaux :

Dans certaines coupes, le tissu ganglionnaire est à peine reconnaissable. Il existe une sclérose extrêmement accentuée, fréquemment hyaline; en certains points, on aperçoit quelques petits nodules cellulaires, constitués, principalement, par des cellules à type réticulaire à noyau plus ou moins hypertrophié, entourées d'une réaction surtout du type lymphocytaire.

En somme, il n'existe pas de figures absolument spécifiques, mais, en quelques points, une hyperplasie réticulo-endothéliale que l'on peut observer fréquemment dans les ganglions scléreux, qu'il s'agisse de sclérose spontanée ou secondaire à l'irradiation.

Ganglions axillaires :

Même aspect que les précédents, sclérose marquée, hyperplasie réticulo-endothéliale, sans que l'on puisse dire tableau histologique de la maladie de Hodgkin. Il existe, en plus, des follicules tuberculeux classiques. La recherche du bacille de Koch après coloration au Ziehl est cependant négative.

Au foie, on constate la coexistence de deux lésions nettes : d'une part des *nodules lympho-granulomateux typiques*, d'autre part des *follicules tuberculeux* (voir les microphotographies). En plein tissu hépatique s'observent en effet de nombreux nodules, où l'on trouve à la fois des zones de sclérose importante, un polymorphisme cellulaire net : polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, cellules du type réticulaire, énormes cellules à noyau bourgeonnant du type Sternberg.

Il existe toutes les transitions entre la cellule de Sternberg et la cellule réticulaire. Cependant, une coloration au Giemsa ne révèle pas d'éosinophiles.

Par ailleurs, véritablement intriqués dans les zones lymphogranulomateuses, se montrent de nombreux follicules épithélio-iganto-cellulaires typiques.

La recherche du bacille de Koch par la coloration de Ziehl est cependant négative.

La microphotographie n° 1 montre, en plein tissu hépatique, deux follicules tuberculeux au faible grossissement. Autour, on devine les cellules de Sternberg.

L'examen de la rate ne montre que des lésions de type folliculaire. Autour des follicules, se trouvent bien quelques cellules hyperplasiées, mais il semble qu'il s'agisse surtout de macrophages, plus petits que les cellules de Sternberg et non entourés par le polymorphisme habituel des nodules granulomateux.

Par contre, *l'examen du rein* montre un aspect absolument comparable à celui du foie, avec *intrication des lésions folliculaires et des lésions lymphogranulomateuses*.

La microphotographie n° 2 montre une zone granulomateuse rénale avec d'énormes cellules à type Sternberg.

L'examen des poumons montre des lésions folliculaires tuberculeuses classiques. Pas de nodules granulomateux.

Observation 2

Etude anatomo-clinique d'un cas de granulomatose maligne. Intrication des lésions granulomateuses et des lésions tuberculeuses.

(Bezançon, Duruy, Delarue et Fouquet.

Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris du 13 juin 1930.)

Cette observation est intéressante déjà du seul point de vue clinique, car elle constitue une forme à prédominance pleurale; son étude histo-bactériologique montre d'une part l'importance de l'« élément tumoral » à côté de l'élément inflammatoire granulomateux et d'autre part une intrications singulière des lésions tuberculeuses aux lésions granulomateuses, et qui permet cependant de conclure que l'infection tuberculeuse n'a été qu'une poussée de granulie terminale.

C..., 25 ans, mécanicien, entre dans le service le 13 janvier 1930, envoyé par M. Solomon qui, depuis trois mois, le traite par la radiothérapie pénétrante pour des tumeurs ganglionnaires cervicales et axillaires droites.

Le premier épisode pathologique remonte au mois de janvier 1929, époque à laquelle le sujet commence à ressentir une douleur dans l'épaule gauche (qu'il rapporte à une chute de motocyclette survenue un mois auparavant). D'abord intermittente, provoquée par les mouvements, elle devient peu à peu continue, sourde, permanente, présentant des paroxysmes très violents. Elle est localisée à l'angle de l'omoplate gauche. Le malade constate en mars l'apparition en cet endroit d'une tumeur

du volume d'une noix, de consistance très dure, douloureuse au palper.

Une lassitude progressivement croissante l'oblige à quitter son métier; il maigrit de 5 kilos.

En juin, la tumeur a acquis le volume d'œuf.

Le Professeur Pierre Duval voit le malade et pose le diagnostic de *sarcome de l'extrémité inférieure de l'omoplate*. Il pratique le 17 juin une résection sus-épineuse de l'omoplate avec ablation très étendue des muscles qui s'y insèrent, et curage de l'aisselle, qui contient d'assez nombreux ganglions. L'examen histologique de la pièce n'est pas fait. Après l'opération, la douleur disparaît, l'état général s'améliore, mais en août apparaissent des tumeurs ganglionnaires du groupe sus-claviculaire et des groupes axillaire et sus-mammaire du côté droit. En même temps, *le prurit* fait son apparition.

Les adénopathies fondent sous l'action de la radiothérapie, mais d'autres groupes sont pris à leur tour. L'amaigrissement se fait rapide. Le malade entre dans le service le 13 janvier 1930.

D'une pâleur blafarde, il est décharné, cachectique, il a perdu 12 kgs. depuis le début de la maladie.

L'hypertrophie ganglionnaire est manifeste.

A l'examen, on constate, au niveau du groupe sus-claviculaire gauche, une masse du volume d'une mandarine, dure, indolente, sans périadénite.

A l'aîne droite, on trouve également une masse, mais moins volumineuse. Au creux axillaire, il n'existe que quelques ganglions du volume d'une amande. Ceux de la chaîne cervicale et du groupe mammaire ont disparu. Le prurit intense, généralisé, aussi bien diurne que nocturne; le corps est couvert de lésions de grattage, de papules, de prurigo.

Ce prurit augmente depuis les séances de radiothérapie. La fièvre ne fait pas défaut, elle se maintient à 38°2. Il existe une pleurésie droite de moyenne abondance. Le foie et la rate de volume normal, les amygdales tuméfiées, les réflexes tendineux, rotuliens et achilléens sont polycinétiques, mais le réflexe cutané plantaire se fait en flexion. Rien d'anormal aux autres appareils.

1° *L'examen de sang*, le 15 janvier, donne :

Hémoglobine : 85 %.

Globules rouges : 2.800.000.

Globules blancs : 15.800.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires : 82 %.

Eosinophiles : 0.

Grands mononucléaires : 3 %.

Moyens mononucléaires : 13 %.

Lymphocytes : 2 %.

2° Une biopsie de ganglions inguinaux est également pratiquée.

3° Enfin, une thoracentèse est faite également.

On évacue 150 gr. de liquide séro-fibrineux, dont l'examen donne les résultats suivants :

Albumine : 45 gr.

Formule mixte.

4° Une radiographie du thorax après la thoracentèse montre que les poumons sont normaux. Il n'y a pas d'adénopathie médiastine. L'évolution est assez rapide. La cachexie progresse, la faiblesse devient extrême. La température, après être restée continue à 38° pendant huit jours, devient vite très irrégulière, échappant à tout type de description; elle se maintient aux environs de 39° par oscillations irrégulières, montant parfois à 40° ou s'abaissant à 37°. Le pouls, rapide, présente une légère dissociation avec la température. Il bat à 92 pour une température de 39°5.

La formule sanguine reste peu démonstrative (20 février).

Mais c'est l'élément pleural qui devient le fait prédominant; on est contraint à une nouvelle thoracentèse. Le 24 mars, on retire un litre de liquide citrin. L'examen du liquide donne les résultats suivants :

Albumine : 45 gr.

Lymphocytes : 64,5.

Polynucléaires : 23,5.

Eosinophiles : 2.

Cellules endothéliales : 10.

A aucun moment, on n'observe des signes de compression médiastine; à aucun moment, on ne perçoit des signes pulmonaires. Finalement, le malade meurt le 7 avril dans un état de cachexie lamentable, torturé par un prurit féroce qui le laisse sans repos.

AUTOPSIE

Thorax. — Le poumon est refoulé sur son hile par un volumineux épanchement séro-fibrineux; à gauche, il existe une pleurésie, mais beaucoup moins abondante.

Sur toute la hauteur de l'hémi-thorax droit, la plèvre pariétale apparaît bosselée, mamelonnée par d'innombrables nodosités, blanchâtres, arrondies.

La plèvre viscérale est intacte; du côté gauche, des nodosités sont développées aux dépens de la face interne du feuillet pariétal.

Les poumons sont de teinte normale. A leur surface font saillie quelques nodosités blanchâtres.

A la coupe, tous deux apparaissent criblés de nodules tuberculeux.

Le cœur est normal. Les ganglions trachéo-bronchiques ne sont pas très hypertrophiés. Tous les ganglions des chaînes aortiques et iliaques tuméfiés, visibles; leur taille ne dépasse pas celle d'un noyau de prune. Le foie, cyanosé, pèse 1.500 gr. Un seul nodule blanchâtre fait saillie à la surface, mais, à la coupe, l'aspect de la tranche est celui d'un véritable cancer secondaire nodulaire. Les reins sont gros.

Encéphale : à la surface interne de la dure-mère existent deux grosses nodosités identiques à celles de la plèvre.

Examen histologique.

a) *Examen des pièces d'autopsie.* — L'examen des fragments d'organes confirme les données fournies par l'aspect macroscopique des pièces : tuberculose miliaire et lymphogranulomatose sont associées. Dans les nodules spléniques, dans les

nodules pléaux, les lésions sont étroitement intriquées.

1° *Lésions purement lymphogranulomateuses.* .

Les ganglions trachéo-bronchiques, envahis par des nodules riches en cellules de Sternberg dans lesquelles la sclérose a pris un certain développement.

2° *Lésions de tuberculose miliaire.* — La dissémination miliaire très abondante a frappé tous les organes : poumons, foie, rate, reins, myocarde, surrénales, prostate. Ces lésions, folliculaires ou non, prédominent aux poumons, au foie, à la rate.

3° *Intrication des lésions.* — Dans les noyaux pseudo-néoplasiques de la rate, dans les nodules de la plèvre pariétale gauche, l'intrication des deux ordres de lésions est étroite.

b) *Résultats de la biopsie faite en 1930.* — Le ganglion inguinal prélevé par biopsie est considérablement modifié dans sa structure normale; il apparaît lobulé par des bandes de collagène constituées par la trame réticulaire du ganglion considérablement épaissi. Dans les mailles du réseau fibreux ainsi formé se voient de nombreux éléments cellulaires très volumineux.

La prolifération réticulaire constitue le phénomène dominant. Les cellules sont, pour la plupart, de forme grossièrement arrondie; quelques-unes

sont vaguement polyédriques par tassement réciproque ou sont enserrées par des bandes fibreuses. Certains ont l'aspect des histiocytes en métamorphose inflammatoire. D'autres plus nombreuses, ont une morphologie telle qu'elles donnent à la coupe l'aspect d'une véritable tumeur maligne, d'un réticulo-sarcome; l'aspect de la tumeur de Kundrat-Paltauf. Leur protoplasma est intensément chromophile; çà et là, quelques figures de division cellulaire indirecte, toutes typiques.

Enfin, de place en place, des éléments cellulaires réalisent la morphologie typique de la cellule de Sternberg.

On constate, en outre, une infiltration leucocytaire polymorphe. Le groupement de tous ces éléments suivant la ligne de Sternberg-Paltauf permet de poser le diagnostic de lymphogranulomatose.

Inoculations.

a) Inoculation de ganglion prélevé par biopsie.

— Chez tous les cobayes se développent, dans des délais qui varient de trois à six semaines, des lésions de tuberculose riche en bacilles acido-résistants. Il n'existe pas chez ces animaux d'autres lésions que des lésions tuberculeuses.

b) Inoculation des pièces d'autopsie. — Les inoculations furent pratiquées à partir de différents

organes. Dans tous les cas, une tuberculose généralisée des cobayes s'en suivit, avec présence de ganglions caséux chez les animaux, de granulations sur la rate, le tout extrêmement riche en bacilles.

Observation 3

Maladie de Hodgkin et tuberculose miliaire associées

(Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris

du 4 juillet 1930, par M. F. Codvelle.)

Cette observation tire son intérêt de l'opposition particulièrement nette entre les édifications quasi-tumorales du processus granulomateux et les lésions miliaires tuberculeuses juxtaposées.

C..., 21 ans a présenté en novembre 1926 une adénopathie cervicale droite, indolore, suivie d'une rémission spontanée de quelques mois, à laquelle fait suite une poussée d'hypertrophie ganglionnaire cervicale, sus-claviculaire et axillaire. Bientôt apparaît un syndrome médiastinal lié à l'invasion des groupes trachéo-bronchiques. Quand il arrive dans notre service du Val-de-Grâce, en mai 1927, l'état général du malade est déjà précaire. La fièvre, un prurit léger, l'anémie marquée qui font

cortège à ces tumeurs ganglionnaires imposent le diagnostic de maladie de Hodgkin, rapidement confirmée par la biopsie d'un ganglion axillaire.

La radiothérapie amène une amélioration très franche, dont le malade profite pour rentrer dans sa famille. Il revient à l'hôpital deux mois après. Les tuméfactions ganglionnaires ont repris, et au delà, leur premier développement. Le manubrium sternal, irrégulièrement bosselé, fait saillie en avant, repoussé par la tumeur du médiastin. Des lésions cutanées, fongiformes, apparaissent et s'ulcèrent en larges cratères suintants. Un épanchement pleural à lymphocytes naît à gauche, mais il reste modéré et disparaît ensuite. Après une ébauche d'amélioration consécutive à la reprise de la radiothérapie, le malade se cachectise; dès le 20 décembre 1927, sa température, jusque-là subfébrile, devient très élevée, oscillante: la dyspnée s'accroît et il meurt le 22 janvier 1928.

AUTOPSIE

La partie supérieure du médiastin est occupée par un bloc dense, lardacé, soudé à la face postérieure du sternum et lâchement uni à la colonne vertébrale. Il pénètre intimement dans le parenchyme pulmonaire, surtout à gauche. Il se rattache

par son pôle supérieur à la masse des ganglions sus-claviculaires gauches. Cette tumeur se moule curieusement sur les vaisseaux de la base du cœur, dont le calibre est uniformément rétréci. A la coupe, elle n'est pas totalement homogène : de grosses travées blanchâtres, d'aspect fibreux, séparent quelques îlots irréguliers de tissu plus mou, encéphaloïde et de teinte jaunâtre. Aucun foyer nécrotique ou caséux n'y est reconnaissable.

Le poumon gauche a ses régions péri-hilaires et son lobe supérieur presque complètement envahis par cette tumeur. Le poumon droit contient quelques noyaux de la taille d'une petite pomme, de même consistance et de même aspect que la tumeur principale. Mais le reste du parenchyme des deux poumons est infiltré par un semis de granulations miliaires, d'allure nettement tuberculeuse.

La rate est à peine hypertrophiée, de teinte uniforme et vineuse, sur laquelle tranchent les pointes jaunes de granulations tuberculeuses.

Le foie, pâle et gras, ne présente macroscopiquement que des lésions de granulie punctiformes.

Les groupes ganglionnaires accessibles ne présentent que des lésions de type granulomateux. Cependant, un gros ganglion axillaire montre sous la capsule un petit foyer caséux.

Le manubrium sternal, épais de 6 centimètres, est constitué par une mince couche de tissu spongieux englobé sur ses deux faces par le même tissu lardacé qui a envahi le médiastin.

Le péritoine et le reste des viscères n'offrent aucune anomalie appréciable.

Examen histologique.

La tumeur médiastinale, les ganglions et les nodules métastatiques pulmonaires présentent la même constitution, avec de simples variations portant sur la séparation des fibroblastes et du collagène. Ils reproduisent les aspects si connus des formes pseudo-sarcomateuses de la maladie de Hodgkin : polymorphisme cellulaire, nids de polynucléaires éosinophiles, prolifération de cellules endothéliales à noyaux incisés, bourgeonnants, mitotiques, monstrueux, cellules de Sternberg typiques. Ces cellules sont tassées dans les mailles d'un grossier feutrage d'éléments fibroblastiques, de collagène, de tissu fibroïde parfois hyalin.

Par places, des mytoses atypiques, des noyaux exubérants, hyperchromatiques, l'envahissement par effondrement de grosses bronches, les fusées cellulaires dans les lymphatiques péribronchiques, donnent à la coupe un aspect vraiment néoplasique.

Dans les poumons, au voisinage immédiat de ces nodules granulomateux, les cellules alvéolaires englobées par l'accroissement centrifuge de la tumeur prennent peu à peu un aspect atypique, comme si tous les éléments mésenchymateux étaient gagnés de proche en proche par un débauchement d'allure presque cancéreuse.

Même aspect général au niveau du sternum, dont les lamelles osseuses disparaissent, étouffées par le tissu granulomateux envahissant.

La rate, moins atteinte, présente les lésions classiques, peu accentuées toutefois.

Le foie montre des travées disloquées, en dégénérescence graisseuse, mais paraît peu touché par le processus hodgkinien, auquel il ne semble participer que par l'hyperplasie du tissu conjonctif périportal. Quant aux lésions cutanées, elles sont constituées par une infiltration purement lympho-granulomateuse de l'hypoderme, avec des ulcérations de surface.

Les manifestations tuberculeuses sont limitées au parenchyme pulmonaire (dans les régions respectées par les lésions ci-dessus décrites), à la rate et au foie. Elles sont constituées exclusivement par des nodules miliaires caséifiés en totalité, et presque toujours dépourvus de couronne réactionnelle, lym-

phoïde ou épithélioïde. Aucune organisation folliculaire ni cellule géante. Dans les poumons, des amas d'alvéoles souvent centrés par une bronchiole montrent des lésions exsudatrices immédiatement vouées à la caséification.

La recherche du bacille de Koch a donné des résultats positifs dans tous les foyers caséeux, où ils abondent, dans le poumon; on les met encore en évidence dans l'intérieur de macrophages alvéolaires, même dans des régions histologiquement peu touchées. Il n'en a été rencontré en aucun point dans des lésions granulomateuses.

D'une façon générale, il n'y a aucun mélange des lésions tuberculeuses et des lésions granulomateuses, sauf à la périphérie d'un ganglion où l'on découvre, en plein tissu hodgkinien, un foyer caséeux très riche en bacilles de Koch.

Observation 4

**A propos de l'association de granulomatose maligne
et de tuberculose.**

(N. Fiessinger et R. Cattani

Soc. Méd. Hôpitaux du 18 mai 1928.)

Diagnostic difficile pour dire s'il s'agissait de lympho-granulomatose maligne ou de tuberculose. L'autopsie montre que les deux processus étaient superposés.

M. Ar..., 27 ans, entre à la « Manson municipale de Santé », le 21 novembre 1927, pour une fièvre irrégulière qui dure depuis six mois.

Le début remontait au mois de mars 1927. A cette époque apparurent brusquement quelques ganglions dans les deux fosses sus-claviculaires. Indolores, du volume d'une noix environ, ils diminuèrent vite, pour ne laisser, au bout de quelques semaines, que quelques reliquats du volume d'une bille.

Pendant longtemps, ce fut là le seul symptôme. Il n'y avait pas de fièvre, pas de prurit, pas d'altération de l'état général. Le malade, qui n'avait pas interrompu son travail, fut considéré comme un tuberculeux, et des injections quotidiennes de 2 cc. d'huile camphrée furent prescrites.

En juin 1927 apparut pour la première fois la fièvre. On ne commence à la prendre régulièrement que vers la fin du mois de juillet. Depuis cette date elle se maintient oscillante avec les caractères suivants.

Deux fois par mois la température s'élevait suivant des oscillations régulièrement ascendantes pour atteindre, vers le quatrième ou le cinquième jour de la poussée, 40°. Elle s'y maintient pendant sept à huit jours en plateau. Puis survenait une

défervescence en lysis et la température, en quatre à cinq jours, revenait à la normale pour s'y maintenir deux ou trois jours.

L'examen d'entrée demeurait à peu près complètement négatif.

La rate n'était pas palpable. La percussion, par contre, la délimitait verticalement sur 11 cm., horizontalement sur 7 cm.

L'examen des poumons ne révélait qu'un gros souffle de compression bronchique des deux côtés dans la zone interscapulo-vertébrale.

Enfin, on retrouvait deux petits ganglions de consistance ferme, mobiles, non douloureux, dans les fosses sus-claviculaires. Un de ces ganglions fut immédiatement prélevé pour un examen histologique.

La radioscopie montrait une obscurité diffuse au niveau des hiles pulmonaires, débordant dans l'espace clair postérieur, débordant assez largement (1 cm. 5) le bord droit du sternum et coiffant à gauche l'oreillette gauche.

En outre, les sommets s'éclairaient bien à la toux et l'on ne voyait d'autre que quelques taches arrondies de ganglions juxta-bronchiques calcifiés. Une radiographie confirma l'intégrité des deux poumons.

Le diagnostic clinique était difficile. La mélitococcie à laquelle le caractère ondulant de la fièvre faisait tout d'abord penser était bien improbable. Par acquit de conscience, on fit pratiquer le 24 novembre, par l'Institut Pasteur, un séro-diagnostic qui demeura entièrement négatif.

Par contre, il était plus difficile d'éliminer la tuberculose ganglionnaire. Nous crûmes d'abord que l'examen du sang nous permettait de le faire. En effet, celui-ci nous donnait le 21 mars les résultats suivants :

Globules rouges : 5.200.000.

Globules blancs : 2.500.

Polynucléaires neutrophiles : 72 %.

Polynucléaires éosinophiles : 4 %.

Polynucléaires basophiles : 0 %.

Grands mononucléaires : 12 %.

Moyens mononucléaires : 12 %.

Lymphocytes : 0.

Polynucléose, éosinophilie légère, adénopathies profondes et superficielles, fièvre ondulante : malgré l'absence de tout signe fonctionnel, on ne pouvait porter que le diagnostic de maladie d'Hodgkin.

Or, quelques jours après, l'examen histologique du ganglion prélevé donnait les résultats suivants :

Disparition complète de la charpente ganglionnaire, avec infiltration lymphoïde diffuse et présence d'une cellule géante, sans éosinophilie; grands espaces clairs arrondis de substance amorphe granuleuse d'aspect caséeux. Et l'on conclut : « tuberculose ganglionnaire ».

Ainsi le diagnostic devenait de plus en plus incertain.

Cependant, l'évolution fébrile se continuait cycliquement.

Le 8 décembre, on croit noter quelques signes de compression médiastinale : la voix est rauque, mais, deux jours après, cet enrouement passager avait disparu. Il n'y a aucun signe fonctionnel, ni prurit, ni dyspnée, ni toux. Par contre, existent des sueurs profuses qui incommode beaucoup le malade et qui persistent même pendant les périodes d'apyrexie.

Dans la fosse sus-claviculaire gauche, à l'endroit où l'on a pratiqué la biopsie, il y a maintenant une fistule d'aspect nettement tuberculeux. L'état général décline très lentement et l'amaigrissement est continu. La formule sanguine devient de moins en moins caractéristique. De plus en plus, sans

rejeter complètement le premier diagnostic, on s'oriente vers celui de tuberculose ganglionnaire atypique.

Cependant, impressionnés par la longue évolution et la régularité de la courbe thermique, on reprend plus minutieusement l'examen du ganglion prélevé et on finit par y retrouver quelques cellules de Sternberg, d'ailleurs atypiques, infiltrées au milieu des îlots lymphoïdes.

Le 4 mars, on notait que l'amaigrissement s'accroissait de plus en plus. Le malade s'affaiblissait et l'état général déclinait.

Le 10 mars, survint inopinément une crise convulsive. Précédée de chute, elle se caractérisa par des mouvements cloniques généralisés suivis d'un sommeil profond, et dura 10 à 15 minutes.

Trois crises semblables se reproduisirent dans la journée du 10. Elles laissèrent le malade dans un état d'asthénie extrême.

Dès lors, l'évolution se précipite. Le 13 mars, on notait l'existence d'une ascite légère masquée par un météorisme généralisé. Le liquide retiré par ponction était séro-fibrineux à Rivolta positif et à lymphocytes.

Le 15 mars, l'ascite a considérablement augmenté. L'examen des poumons révèle des deux

côtés, au sommet, des râles sous-crépitaux et des frottements. Il existe un léger signe de Kernig et la ponction lombaire, immédiatement pratiquée, donne issue à un liquide clair, non hypertendu, dans lequel l'examen cytologique révèle la présence de 200 éléments : lymphocytes et polynucléaires en quantité à peu près égale. Pas de bacilles de koch.

L'état général décline très rapidement; l'amaigrissement confine à la cachexie, l'asthénie est intense.

Le 22 mars, on note une légère paralysie faciale droite. Il existe deux gros ganglions d'apparition récente dans l'aisselle gauche. Le malade est somnolent; il répond difficilement aux questions. Il meurt dans la nuit.

AUTOPSIE

(Pratiquée le 24 mars)

On trouve à l'examen histologique :

a) *Lésions dégénératives.* Celles-ci sont particulièrement évidentes au niveau du foie, du rein; elles relèvent probablement de l'état infectieux terminal.

b) *Lésions folliculaires tuberculeuses.* — On observe dans le foie des îlots de dégénérescence caséuse, avec infiltration lymphatique des plus discrètes, sans follicules typiques et sans cellules géantes. Dans la rate, les îlots dégénérés sont beaucoup plus étendus, mais présentent en certains endroits dans leur périphérie des cellules géantes typiques.

Dans les poumons, il s'agit de lésions tuberculeuses indiscutables.

Dans les ganglions, grands îlots dégénérés entourés d'infiltration lymphatique avec quelques rares cellules géantes, mais jamais on ne voit de follicules tuberculeux typiques.

c) *Lésions de granulomatose.* — Celles-ci se retrouvent dans les ganglions et dans la rate.

Observation 5 (résumée)

Granulomatose maligne à début pleural à forme pseudo-tuberculeuse. Tubercules caséeux spléniques associés.

(L. Boidin et Hamburger. Soc. Méd. Hôp.
du 18 mai 1928)

Mme M..., 56 ans, nous est envoyée, le 24 septembre 1925, avec le diagnostic de pleurésie gau-

che. Le début de la maladie remonte à décembre 1927 : fatigue, toux, fièvre, puis signes de pleurésie gauche.

En mars 1925, des adénopathies apparaissent dans les régions sous-maxillaires et le long des chaînes carotidiennes. En septembre 1925, l'asthénie est plus marquée et le médecin consulté trouve encore un épanchement pleural gauche.

A l'examen, la malade est pâle, légèrement cyanosée, dyspnéique. Exophtalmie bilatérale assez prononcée. Le cou est élargi par la présence de petites masses ganglionnaires sous-maxillaires, carotidiennes, sus-claviculaires, sous-occipitales. Ce sont des ganglions durs, mobiles, indolores. Il existe de petites adénopathies axillaires et inguinales.

A l'examen du thorax, on ne constate pas de circulation collatérale, peu de signes pulmonaires ou de compression médiastinale, mais de signes d'un grand épanchement pleural gauche. Rien au cœur. Tension : 13-8. L'abdomen est normal. La rate n'est pas perceptible à la palpation; elle ne paraît guère augmentée de volume à la percussion. Foie normal. Anorexie. Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine.

Pas de signes de spécificité. Cependant le Wassermann est très fortement positif. Dans les anté-

cédents, rien à signaler; pas de fausse couche.

Etat fébrile continu autour de 38°, avec pointes fréquentes à 39°.

On tente un traitement par le novarsénobenzol qui doit être interrompu parce que mal supporté. On fait une série de Quinby sans résultat.

Pendant les trois mois que dure l'évolution de la maladie, l'état va en s'aggravant : asthénie, pâleur, œdème des jambes, dyspnée, état fébrile continu; la malade meurt le 6 janvier 1926. Jamais il n'y eut ni prurit, ni manifestations cutanées.

Plusieurs radiographies ont montré l'absence de lésions tuberculeuses, peu d'adénopathie médiastinale, mais un gros épanchement pleural gauche qui s'est reproduit désespérément malgré 5 ponctions successives. On retirait de 700 c.c. à 1 litre de liquide séro-fibrineux, lymphocytaire, non éosinophile. Ce liquide n'a pas été inoculé. La dernière ponction faite, peu de temps avant la mort, a donné un liquide purulent à flore microbienne variée et banale.

Les examens du sang ont montré : G. R. : 3,570,000; G. B. : 18,200. La formule était à polynucléaires neutrophiles prédominants sans éosinophilie.

AUTOPSIE

Epanchement pleural bilatéral. Les poumons sont parcemés de nombreuses granulations blanchâtres dont plusieurs plus volumineuses sont superficielles, sous-pleurales. Gros ganglions médiastinaux, le long des bronches, de l'œsophage, de l'aorte, de la veine cave inférieure et le long de la colonne vertébrale jusque dans la région lombaire. Nombreux ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux.

Cœur normal. Foie normal. La rate pèse 230 gr.; elle est bourrée de grosses masses blanchâtres du volume de grosses noisettes.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Des granulomes pulmonaires, ganglionnaires et spléniques, lésions typiques de la granulomatose avec très nombreuses cellules de Sternberg. Au niveau de la rate, au pourtour du granulome, quelques nodules tuberculeux caséifiés avec cellules géantes typiques.

Observation 6

Maladie de Hodgkin et tuberculose; tuberculisation du cobaye par inoculation de ganglion lymphogranulomateux.

(Pierre Merle (d'Amiens). Soc. Méd. des Hôp.
du 21 juin 1929.)

Mlle M..., 45 ans. Passé hépatique très ancien ayant provoqué des troubles très prolongés. Ces troubles remontent à la vingtième année et nécessitent à ce moment une intervention (professeur Terrier) sur la vésicule biliaire avec enlèvement d'un nombre considérable de calculs. Depuis, les troubles digestifs, les phénomènes douloureux ont reparu à plusieurs reprises. En 1920, pendant de longs mois, elle donne des soins assidus à une personne de sa famille qui succombe à une affection tuberculeuse.

L'année suivante, les crises douloureuses dans la région hépatique et les troubles digestifs qui entravent l'alimentation nécessitent une nouvelle intervention chirurgicale (D^r Sourdat) : cholécystectomie et appendicectomie. Les troubles digestifs persistent cependant et les crises douloureuses également, l'état général commence à s'altérer. En 1925,

on note l'apparition de ganglions cervicaux et axillaires, il n'existe aucune réaction fébrile à ce moment. En 1926 (janvier), survient une longue maladie qui nécessite plusieurs mois de lit et met en péril la vie de la malade, caractérisée par une fièvre prolongée à oscillations assez irrégulières atteignant souvent 39°. Point de côté à gauche. Apparition d'un épanchement pleurétique à gauche, puis à droite. La ponction et évacuation au siphon de Dugay est nécessaire pour les deux plèvres et permet d'évacuer un litre de liquide successivement de chaque côté. En même temps les troubles digestifs avec nausées et vomissements accompagnent un météorisme abdominal marqué et font craindre une réaction bacillaire de la séreuse péritonéale. La région hépatique est légèrement douloureuse. Les symptômes cependant rétrocedent, les poumons guérissent sans laisser de signes de localisation parenchymateuse à l'auscultation et la malade finit par se rétablir petit à petit. Les ganglions cervicaux et axillaires sont de même volume qu'au début de maladie.

Cependant, l'état général ne revient pas à la normale. Quelque temps après les ganglions augmentent de volume et c'est de ce côté que s'oriente la thérapeutique : iodaseptine, radiothérapie, rayons ultra-violets et séjour à deux reprises dans le Midi

avec cure solaire. La rate n'est pas grosse. Un examen de sang en novembre 1926 donne 4.000.000 de globules rouges, et dénote une leucocytose de 23.000. La pression artérielle est de 14-9, indice 1 1/2 (Pachon-Gallavardin). Pendant le deuxième séjour dans le Midi, au cours de l'hiver 1926-1927, au moment des cures solaires, apparaît un symptôme nouveau : le prurit. Les démangeaisons ne tardent pas à tourmenter la malade : ce symptôme ira en croissant jusqu'à la fin. En 1927, au retour de la saison dans le Midi, on trouve de gros ganglions au niveau de la région cervicale et, surtout, à l'aisselle droite : il existe à ce niveau une masse volumineuse faisant saillie dans l'aisselle et apparaissant également à la palpation au-dessus de la clavicule droite, il n'y a dans l'aisselle gauche qu'un ou deux petits ganglions. Pas de ganglion dans les aines. Les hématies sont à ce moment : 3.200.000; les globules blancs n'ont pas augmenté : 23.000. La formule leucocytaire montre 70 % de polynucléaires, 30 de mononucléaires et lymphocytes, 2 éosinophiles, pas de myélocytes.

Les derniers mois de la maladie sont caractérisés par une aggravation très lentement progressive de l'état général. L'alimentation est toujours difficile à cause de troubles digestifs, l'asthénie progresse et nécessite l'alitement. La malade accuse une névralgie persistante près du sein gauche. Il survient

de la toux par accès survenant quand la malade veut parler, sans qu'on trouve à l'auscultation des signes de bronchite ou de congestion : il s'agit très certainement d'une toux ganglionnaire. Le symptôme qui, de plus en plus, prend la première place dans le tableau clinique est le prurit. Il est l'objet des plaintes continuelles et persiste le jour et la nuit, la malade le décrit avec un grand luxe de détails : c'est comme si elle était couchée sur une brosse, comme si elle était couverte d'aiguilles de feu sur toute la surface du corps; elle craint de se découvrir, elle redoute le moindre souffle d'air qui exaspère la démangeaison. Il en est de même du contact de l'eau qui est très pénible et lui est impossible de prendre un bain. La peau est sèche, rugueuse et devient presque squameuse avec de petites craquelures de teinte ecchymotique. L'état général continue à s'aggraver, la toux, la dyspnée augmentent et la malade succombe en juillet 1927.

En juin 1927 on prélève un petit ganglion superficiel au voisinage de l'aisselle gauche dont on pratique l'examen histologique et qu'on inocule au cobaye.

Les coupes ont été examinées par M. Aubertin qui a bien voulu en pratiquer l'examen et assurer le diagnostic de maladie de Hodgkin avec sa haute autorité. Il nous a remis la note suivante :

Le tissu est constitué par une nappe cellulaire homogène sans grandes bandes de sclérose, et dans laquelle on voit, même au faible grossissement, un grand nombre de cellules de Sternberg.

Les cellules qui constituent ce tissu sont en majorité des mononucléaires ayant les caractères du lymphocyte ou du mononucléaire moyen : en certains endroits, ces lymphocytes sont réunis en amas serrés dont l'aspect rappelle un peu le follicule lymphoïde, mais sans centres clairs. Les polynucléaires sont très peu nombreux, les éosinophiles sont très rares.

Les cellules de Sternberg sont répandues dans tous les tissus granulomateux; cependant, en certains endroits, elles sont un peu plus abondantes; elles manquent dans les régions d'aspect folliculaire dont nous parlons plus haut. Ces cellules sont de taille petite ou moyenne; il y a peu de très grandes plaques multinucléées; leur protoplasma est arrondi, ovalaire, parfois polygonal ou étoilé, et, plus ou moins teinté par l'éosine; leur noyau est souvent vésiculeux et quelquefois en caryolise; quelques cellules ont un noyau boursoufflé, géant, remplissant tout le corps de la cellule dont le protoplasma est invisible.

Les cellules endophéliales du réticulum sont peu hyperplaciées : leurs noyaux sont aplatis. On ne trouve pas de figures de macrophagie.

Les capillaires sanguins qui traversent le tissu granulomateux sont dilatés et leur paroi est un peu épaissie. Ils sont gorgés de globules rouges : les globules blancs qu'ils contiennent sont en majorité des polynucléaires neutrophiles.

Il existe, en plus, d'assez nombreux capillaires aplatis ne contenant que des leucocytes (capillaires lymphatiques); leur paroi est assez épaissie; fait particulier, leur contenu est presque uniquement composé de polynucléaires, de sorte qu'il contraste avec le tissu environnant qui ne contient presque que des lymphocytes. Le réticulum est modérément épaissi.

En aucun point, on ne trouve de zones nécrosées, ni dégénérées, non plus que de formations rappelant des tubercules.

En somme, nous sommes en présence d'une prolifération simultanée des éléments lymphoïdes habituels du tissu ganglionnaire et des éléments endothéliaux aboutissant à la cellule de Sternberg, mais sans l'accompagnement habituel de cellules granuleuses qui caractérise d'ordinaire le stade de

la lymphogranulamatose : il s'agit probablement d'un ganglion d'apparition récente.

Le cobaye a été sacrifié le 5 août 1927 (inoculation le 27 juin) et le D^r Bar nous a remis la note suivante : « Abscès froid au point d'inoculation, présence de bacilles de Koch dans le pus. Rate légèrement volumineuse présentant quelques nodules suspects. Pas de lésion tuberculeuse des autres organes. »

CHAPITRE II

CARACTERES CLINIQUES DE LA MALADIE DE HODGKIN

Dans ce chapitre, nous résumerons les caractères cliniques qui permettent de diagnostiquer l'affection.

Ce qui domine dans le tableau clinique de la lymphogranulomatose ou encore de la « maladie de Hodgkin », c'est qu'elle revêt l'aspect d'une pseudo-leucémie. Et nous pouvons dire que cette affection semble prendre corps et sortir du « chaos des hypertrophies ganglionnaires aleucémiques » (Ménétrier) dans lequel on l'a souvent et longtemps confondue avec d'autres affections par la variété des appellations. La lymphogranulomatose est un

syndrome d'hypertrophie des ganglions le plus souvent d'allure chronique et bénigne et se caractérisant par les alternatives de rémissions trompeuses et de véritables explosions ganglionnaires aboutissant finalement à la cachexie et l'atteinte des viscères au bout d'un temps variable, mais très long d'ordinaire.

Nous exposerons d'abord son allure clinique générale, puis la symptomatologie proprement dite.

I. — ALLURE CLINIQUE GÉNÉRALE

L'allure clinique se présente sous deux stades ou phases assez nettement séparés dans la plupart des cas : une de début où l'affection reste localisée, l'autre, au contraire, de généralisation.

Au début l'attention est tout d'abord attirée par l'hypertrophie généralement lente, rarement rapide, d'un ganglion ou d'un groupe ganglionnaire. La tuméfaction ganglionnaire est dure, indolente, roulant sous le doigt; quelquefois, au contraire, sa consistance est assez molle, surtout au début; « sa mollesse est véritablement surprenante, on croirait qu'elle se liquéfie sous les doigts » (Naegeli).

Bientôt, de nouveaux ganglions se prennent. A cette période, les troubles subjectifs font défaut, cependant, sans même qu'aucune tuméfaction soit perceptible du côté du système ganglionnaire superficiel, des accidents cutanés peuvent survenir, sous forme de prurit ou d'une éruption eczématiforme. Ces accidents sont passagers et ils revêtent, s'ils surviennent avant toute tuméfaction ganglionnaire, la signification de véritables prodromes. Ceux-ci peuvent même se compléter par adjonction de quelques troubles respiratoires ou digestifs, qui peuvent induire en erreur, mais qui répondent à l'atteinte d'un groupe ganglionnaire profond.

Cette symptomatologie fruste et localisée dure assez longtemps, plusieurs mois, plusieurs années même.

Dans la deuxième période apparaissent les symptômes d'extention et de généralisation. Les tumeurs déjà existantes augmentent de volume; des nouvelles apparaissent dans le voisinage des premières. L'envahissement se fait d'un groupe ganglionnaire à l'autre. Le système ganglionnaire est alors complètement atteint; l'extension gagne les autres organes, en particulier la rate qui s'hypertrophie, ainsi que le foie qui peut également augmenter de volume. Des masses ganglionnaires peuvent se développer au niveau des organes profonds, alors

apparaissent des signes de compression qui varient selon l'organe comprimé. Mais la généralisation, au lieu de suivre une voie anatomique, semble quelquefois sauter des étapes ou progresser à contre-courant.

Marchant de pair avec la multiplication et l'augmentation des tuméfactions ganglionnaires, l'atteinte de l'état général se manifeste. Alors que la santé du malade était restée satisfaisante pendant la première période de la maladie, les forces maintenant diminuent : l'amaigrissement survient, la peau et les muqueuses se décolorent; la fièvre s'allume. Le malade est confiné au lit. Mais, brusquement, une véritable rémission peut intervenir, l'état général se relève, les symptômes s'amendent, les tumeurs ganglionnaires peuvent même rétrocéder en partie; ce n'est qu'un repos de courte durée, une nouvelle poussée survient et tout le cortège de symptômes recommence. Peu à peu le malade s'éteint dans un état de consommation avancée, auquel s'ajoute toute la symptomatologie des troubles de compression; à moins qu'une infection intercurrente ne survienne et termine rapidement la scène.

II. — SYMPTOMATOLOGIE PROPREMENT DITE

Nous avons dit que la maladie de Hodgkin est caractérisée essentiellement par une lymphadénie, une hypertrophie splénique, un prurit et de la fièvre. Il y a donc quatre principaux symptômes au point de vue clinique (Favre); à ces symptômes nous allons ajouter les caractères de modification particulière du sang.

a) *Hypertrophie ganglionnaire* est le premier signe en date. Elle débute par un ganglion ou par un groupe ganglionnaire, le plus souvent au niveau des ganglions latéraux du cou, à l'extrémité supérieure de la chaîne carotidienne d'un seul côté. Moins rare au niveau des ganglions de l'aisselle, de l'aîne, du médiastin, etc.

Les ganglions pris sont durs, indolents et roulant sous les doigts.

Puis, rapidement, d'autres groupes ganglionnaires se prennent à leur tour et lymphadénie généralisée est alors constituée. Elle atteint non seulement les régions ganglionnaires externes, mais aussi le médiastin et les groupes ganglionnaires abdominaux profonds.

Les ganglions tuméfiés peuvent être isolés; ils sont souvent conglomérés en amas.

Les masses ganglionnaires sont en tout cas généralement discrètes et n'atteignent pas un très gros volume. Formées de ganglions conglomérés, soudés par de la périodénite fibreuse, elles sont bosselées, lobulées. Elles forment des tumeurs dures, très fermes, « d'une dureté caractéristique » (Fabre). Elles ne se ramollissent pas et ne suppurent jamais. Elles peuvent entraîner des troubles de compression variables suivant leur siège : œdème des membres inférieurs ou supérieurs, ascite, etc. Elles sont absolument indolentes.

b) *Hypertrophie splénique* est constante, mais elle est habituellement modérée, du moins elle n'atteint pas le gros volume des rates des leucémiques myéloïde ou lymphoïde. Elle est pourtant souvent appréciable à la palpation. Sa surface est dure et bosselée, ce qui serait assez caractéristique pour Favre.

Il n'est pas rare que la tuméfaction splénique soit, dans la maladie de Hodgkin, peu marquée ou qu'elle n'apparaisse que tardivement.

c) *Prurit* est un des signes les plus fréquents de la lymphogranulomatose maligne. Signalé pour la première fois par Dubreuilh, il a été étudié plus

tard par Favre qui l'a trouvé presque d'une façon constante chez ces malades : 12 fois sur 17 cas.

Les démangeaisons peuvent constituer le premier symptôme de la lymphogranulomatose, et alors les malades consultent en dermatologie. En général elles apparaissent à une époque où les adénopathies sont déjà constituées.

Il s'agit d'ordinaire d'un prurit intense; il survient surtout le soir et la nuit et empêche le sommeil. Il est primitif, c'est-à-dire qu'il n'est précédé par aucune éruption, mais le grattage consécutif aux démangeaisons entraîne la production d'éruptions secondaires formées de papules, prurigo, excoriées et recouvertes de croûtelles à tel point que la confusion a pu se produire entre la maladie de Hodgkin et la gale. (2 cas de Favre, 1 cas de Fiessinger.)

Ces démangeaisons résistent à toutes les thérapeutiques habituelles du prurit, sauf à la radiothérapie qui peut quelquefois les atténuer. Elles disparaissent ordinairement à une période avancée de la maladie. En dehors de prurigo secondaire au grattage, il existe, dans la maladie de Hodgkin, d'autres éruptions cutanées. *Lacronique* a signalé le premier la pigmentation brunâtre très accentuée. Cette malanodermie rappelle celle de la maladie

des vagabonds, mais plus étendue qu'elle et a été rencontrée par Favre chez 2 individus.

Grosz, en 1906, a décrit sous le nom de lympho-granulomatose cutanée des nodules cutanés ou sous-cutanés, fermes, aplatis ou noueux, de couleur souvent brun violacé, parfois conglomérés sous forme d'infiltration cutanée grosse comme la paume de la main, qu'on trouve en tous points du corps, principalement au niveau des seins. Ces nodules — ceci soit dit en passant — ont la même structure histologique que le tissu de granulation des ganglions.

d) *La fièvre* est aussi un signe caractéristique de la maladie de Hodgkin. Elle existe dans tous les cas, sinon constamment, du moins à un moment donné de l'évolution de la maladie. Elle apparaît principalement quand l'affection déjà constituée a tendance à se généraliser. Elle se produit généralement au moment des poussées évolutives. Elle peut affecter trois types, déjà signalés par Gowers en 1879 : le type continu, rémittent et intermittent. Le type le plus fréquent est le type rémittent à poussées successives, qu'on appelle aussi type récurrent. La fièvre évolue par poussées successives de 15 à 25 jours, séparées par une durée égale d'apyrexie. La courbe thermique rappelle celle de la Fièvre de

Malte, c'est pourquoi Favre donne à cette forme le nom de type ondulant.

Du reste, tous ces types de fièvre peuvent se succéder ou s'associer chez un même sujet.

e) *Syndrome hématologique* consiste en :

1° *Une diminution progressive des globules rouges*, avec augmentation des hémato blasts.

2° *Absence de leucémie* — pas d'hyperleucocytose, pas de modification de la formule leucocytaire de type leucémique, absence de cellules anormales.

3° *Une leucocytose modérée* — 10 à 40.000 par mm³ de leucocytes.

4° *Polynucléose neutrophile* — 75 à 90 polynucléaires pour 100 leucocytes.

5° *Eosinophilie* qui survient par poussées et peut donc manquer à certains moments, dans leur intervalle (3 à 10 %).

Les signes accessoires sont en relation, soit avec la compression exercée sur divers tissus par les masses ganglionnaires, soit au foyer de réaction des autres organes. Ce sont :

1° *Manifestations respiratoires*, d'origine broncho-pulmonaire, pleurale ou à type de tumeur du médiastin.

2° *Manifestations digestives* — diarrhée, météorisme, ascite, hépatomégalie.

3° *Manifestations nerveuses* — épilepsie jaksonienne, paraplégie, etc.

4° *Manifestations leucorielles*. — Surdité, exophthalmie.

5° *Localisations métastatiques* osseuses ou musculaires.

Formes localisées sont plus rares; il est exceptionnel que les adénopathies restent localisées pendant toute la durée de l'évolution de la maladie; le plus souvent elles se généralisent à un moment donné, mais tardivement. Nous distinguons deux types de formes localisées :

1° *Type périphérique* est rare; il réalise le tableau clinique d'une tumeur maligne d'un groupe ganglionnaire.

2° *Type profond* engendrent des syndromes variés. Il prend le masque d'une affection broncho-pulmonaire, de la tuberculose pulmonaire (Cordier), d'une tumeur du médiastin, d'un cancer, etc. Ce type profond ne serait pur que dans des cas exceptionnels; il s'accompagnerait toujours de quelques adénopathies externes, de prurit, de fièvre. (Favre.)

Notons que la symptomatologie proprement dite que nous venons de décrire appartient au *type général*.

L'évolution a une marche progressive; la maladie de Hodgkin s'accompagne, dès son début, de troubles de l'état général et aboutit en un ou deux ans à la mort; son évolution étant entrecoupée de phases de rémissions parfois prolongées. Quelquefois elle prend une marche galopante, et se termine par la mort en moins de six mois ou même en quelques semaines. La terminaison est fatale et se fait d'ordinaire par cachexie, dans le marasme ou par une maladie intercurrente, la tuberculose le plus souvent. Son pronostic est donc fatal. Ce redoutable pronostic ne pourra être amélioré que le jour où nous pourrons attaquer la cause même du mal.

CHAPITRE III

CARACTERES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

DE LA MALADIE DE HODGKIN

I. — LÉSIONS MACROSCOPIQUES

La lymphogranulomatose est une affection qui frappe le tissu leucocytopoïétique et en particulier les ganglions. En dehors du système lymphatique en général, on peut dire que le processus granulomateux peut toucher tous les organes et tous les tissus, pour peu qu'il manifeste sa tendance, parfois très marquée, la généralisation. Dans ce cas, ce sont d'abord les organes sanguino-formateurs, rate et moelle osseuse, qui sont touchés, puis le foie et le poumon, plus rarement les autres organes. Les lésions macroscopiques n'ont aucun intérêt diagnostique ou pratique, nous les citons seulement.

Les tumeurs uniglandulaires sont étrangères à la maladie de Sternberg. La tuméfaction est toujours pluriglandulaire.

Les ganglions atteints sont isolés ou agglomérés par de la périadénite; ils sont indépendants les uns des autres au milieu du tissu cellulo-adipeux qui les entoure.

Ils sont de couleur blanchâtre, lardacée, quelquefois rosée, plus rarement jaunâtre; à la coupe, la surface de section est lisse ou grenue.

La maladie de Hodgkin ou de Sternberg atteint la rate avec une intensité particulière, en y produisant ce qu'on a désigné sous le nom de « granulome malin » de la rate.

On y trouve des nodules durs, blanchâtres, sous forme de petits points isolés gros comme des lentilles ou sous forme de masses volumineuses pouvant atteindre la grosseur d'un œuf. Ces nodules se rencontrent soit sous la capsule qu'elle fait saillir, soit en pleine pulpe; lorsqu'ils sont petits et nombreux la rate revêt alors sur la coupe un aspect désigné sous le nom de « rate porphyre »; lorsqu'ils sont volumineux et peu nombreux la rate revêt l'aspect qui fait penser à un cancer secondaire de cet organe.

Les autres organes présentent des foyers métastatiques de dimensions variables, semblables à ceux de la rate.

II. — LÉSIONS MICROSCOPIQUES OU HISTOLOGIQUES

Ce sont seulement les caractères histologiques de ces lésions qui sont réellement pathognomoniques.

A vrai dire les lésions histologiques ne se présentent pas avec un caractère toujours identique à lui-même et définitif. Elles sont susceptibles de variations parce que la maladie est elle-même évolutive. Aussi, il nous semble utile de les décrire aux divers stades :

1° *Au stade pseudo-néoplasique* on trouve des lésions interstitielles comparables à celles de fibrose. La capsule épaissie du ganglion lymphogranulomateux envoie dans l'intérieur du ganglion des travées fibreuses denses plus ou moins épaissies, de façon que son tissu se trouve divisé en un certain nombre de loges un peu comme ganglion normal, mais plus grossièrement.

Les lésions cellulaires qu'on constate à ce stade portent sur le système de follicules, de tissu péri-folliculaire et de cordons ; dans la nappe de tissu

uniforme de ganglion on découvre, outre les lymphocytes ordinaires des cellules banales : des cellules conjonctives fixes en petit nombre, des lymphocytes de grande taille à noyau clair, gonflé, des leucocytes neutrophiles et même basophiles.

Sur les coupes, l'élément cellulaire le plus typique est la cellule géante dite de « Sternberg », laquelle se montre à des degrés divers de taille et de développement.

Certains auteurs se bornent à décrire la cellule adulte, déjà volumineuse et complètement développée.

Il semble, à les lire, qu'elle soit, d'emblée, constituée à l'état d'élément de grande taille, d'aspect caractéristique. Il faut, bien au contraire, savoir la reconnaître dans des cellules bien moins volumineuses qui représentent les formes jeunes et des stades intermédiaires insuffisamment connus.

Il est facile d'observer ces types de transition et de voir certains éléments cellulaires de petite taille présentant tous les caractères des hémohistioblastes (cellules conjonctives, non fixées) se muer en petits éléments de Sternberg, grossir peu à peu et prendre enfin un aspect typique.

Au premier stade de son évolution, la cellule de Sternberg est représentée par un élément dont les caractères sont déjà nets ; c'est une cellule ronde ou oblongue, dont le protoplasma se colore en bleu par le Giemsa, et auquel l'hématéine-éosine donne une teinte lilacée. Les *différenciations les plus significatives portent sur le noyau*, le plus souvent arrondi ou réniforme ; sa membrane nucléaire apparaît très distincte ; il est pourvu d'un réticulum bien visible sur lequel se disposent des grains ou des blocs irréguliers de chromatine.

Ce qui est surtout caractéristique dans le noyau, c'est le développement d'un ou de plusieurs nucléoles qui deviennent très apparents, tantôt ronds, tantôt en formes de larmes, de cylindres trapus, ces nucléoses se teignent en bleu par le Giemsa. Telle est la *jeune cellule de Sternberg*. La cellule grandit ; le noyau se chiffonne, présente des plicatures ; puis aspect typique : élément volumineux de forme variée, arrondie, ovalaire, d'autres fois anguleux, polygonal, allongé par pression des éléments voisins. Son noyau, tout en restant unique, peut devenir *vraiment monstrueux*. Les aspects qu'il revêt défient toute description. Parfois disposé en demi-anneau, en fer à cheval, il est plus souvent redupliqué, bourgeonnant, contourné sur lui-mê-

me. Il affecte parfois la forme d'un ruban, d'un reptile entouré.

Au rebours, le noyau peut se diviser, et l'aire protoplasmique, parfois très large, contient alors plusieurs noyaux à membrane protoplasmique nette, à réticulum très apparent, à nucléoles volumineux. Elle est devenue un symplaste de petites cellules de Sternberg.

Ces cellules géantes du type de Sternberg ou « cellules de Sternberg » sont des éléments pathognomoniques de la maladie de Hodgkin, au même titre que les bacilles de Koch signent la tuberculose.

Un autre élément qu'il est important de rechercher en vue de diagnostic par histologie ce sont : *les éosinophiles*. Ces éosinophiles sont nombreux, réunis en certaines zones, surtout à la périphérie du ganglion, sous la capsule; ils sont unis ou binucléés.

D'après Favre, cet aspect d'un ganglion lymphogranulomateux est le plus caractéristique et correspond au stade pseudo-néoplasique de la maladie de Hodgkin.

A l'examen histologique à ce stade des nodules spléniques ne diffèrent pas de ceux de l'hyperplasie ganglionnaire : il s'agit d'une hyperplasie lymphoi-

de d'un type spécial dans laquelle on trouve, outre les lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires neutrophiles, des éosinophiles en très grand nombre surtout polynuclées; il s'y joint de grandes cellules de type de Sternberg.

Ces éléments ne sont pas, à proprement parler, caractéristiques de la lymphogranulomatose; nous les retrouvons, en effet, avec les mêmes caractères, dans le sarcome de la rate ou splénome.

Mais, ce qui est caractéristique, c'est la coexistence, l'intrication de ces cellules avec les cellules lymphatiques en myéloïdes décrites plus haut et qui présentent les caractères cytologiques de l'inflammation chronique banale.

C'est pour cette raison, on peut dire que cette curieuse affection de l'appareil lymphoïde tient à la fois des inflammations et des néoplasmes.

2° *Au stade inflammatoire* les altérations du ganglion sont moins marquées. On n'observe que des éléments cellulaires banaux : lymphocytes, polynucléaires, neutrophiles, éosinophiles, et l'on ne trouve que de très rares cellules atypiques, ou de cellules de Sternberg.

3° *Au stade de sclérose*, quand la marche de la maladie n'est pas trop aiguë, on peut constater, au sein des ganglions, les plus anciennement atteints,

une évolution de fibrose, étouffant dans ses mailles des éléments cellulaires moins bigarrés et moins nombreux qu'aux stades précédents, mais où persistent encore quelques cellules de Sternberg. Cette cellule peut elle-même disparaître et faire place à un désordre cellulaire où il est impossible de reconnaître la structure ganglionnaire.

Cette sclérose n'est pas un processus de guérison, elle n'est pas définitive et peut se repeupler de cellules (Favre et Colrat).

Ces trois stades — inflammatoire simple, pseudo-néoplasique et de sclérose — peuvent se rencontrer chez un même sujet, soit à des périodes successives de la maladie, soit simultanément dans des ganglions de sièges différents ou même dans des ganglions de la même région.

D'après Favre, le propre des lésions de la lymphogranulomatose maligne, c'est d'être en perpétuel remaniement.

Cet aspect des ganglions est le même dans tous les foyers viscéraux lymphogranulomateux.

CHAPITRE IV

NATURE DE LA MALADIE

On a beaucoup discuté sur la nature du processus de la maladie de Hodgkin et l'accord n'est pas encore fait.

A.) *S'agit-il d'une leucémie?* Tous les auteurs sont d'avis qu'il ne s'agit pas d'une affection de nature leucémique. Sans doute il y a une certaine hyperplasie du tissu leucocytopoïétique, mais là ne s'arrête pas le processus, et, d'autre part, il n'y a pas passage dans le sang de façon permanente et constante d'une quantité énorme de leucocytes. Il n'y a pas leucémie ni qualitative, ni quantitative dans la maladie de Hodgkin.

Il existe bien souvent une hyperleucocytose peu considérable; mais il ne s'agit pas non plus d'état subleucémique comme les prouvent les lésions histologiques des ganglions .

Ainsi, l'hypothèse qu'il s'agit d'un état lymphadénique, leucémique ou subleucémique n'est pas défendable.

S'agit-il d'une variété primitive de néoplasme ganglionnaire? d'un cancer du tissu lymphoïde? ou s'agit-il d'une inflammation simple? Tuberculeuse? ou parasitaire?

Nous ne pouvons déduire la véritable nature de la lymphogranulomatose qu'en nous appuyant sur les renseignements fournis par la clinique et l'examen histologique.

En réalité deux théories sont en présence : la théorie de la tumeur maligne et la théorie infectieuse.

B). *Théorie de la tumeur maligne.* — Les auteurs partisans de la tumeur maligne invoquent en faveur de cette opinion un certain nombre d'arguments cliniques et histologiques : la généralisation à tout appareil lymphatique, l'existence de foyers métastatiques au niveau du foie, de la rate, des poumons, de n'importe quel viscère; remaniement

de la structure ganglionnaire, aspect atypique des cellules avec noyau bourgeonnant et noyaux multiples, la fréquence et l'atypie des mitoses, structure atypique, identique des foyers métastatiques. (Lymphosarcome-Virchow ; Lymphome-malin-Billroth ; Desmoïd-Carcinom-Schultz.)

Le fait qu'il existe presque constamment de la fièvre ne permet pas, disent ces auteurs, d'éliminer la nature cancéreuse de l'affection; sans doute la fièvre n'est pas fréquente dans les affections néoplasiques, mais elle se rencontre parfois en dehors de toute infection secondaire.

Benda, Gibsons insistent particulièrement sur ce fait que bien souvent des foyers dépassent les limites de l'organe lymphatique sur lequel ils sont développés et s'étendent aux tissus circonvoisins.

C) *Théorie infectieuse.* — Les arguments cliniques invoqués en faveur de la théorie infectieuse sont les suivants :

Les processus cancéreux donnent rarement des modifications fébriles aussi accentuées que dans la maladie de Hodgkin.

L'éosinophilie et la leucocytose sont beaucoup plus le fait des processus inflammatoires que des néoplasies.

Evolution lente de la maladie de Hodgkin, ses rémissions surtout, les réactions sanguines d'infection cadrent mal avec les habitudes des affections cancéreuses.

L'infiltration des organes de voisinage et des tissus circonvoisins ne prouve pas qu'il s'agit d'une tumeur maligne. On retrouve cette infiltration dans d'autres inflammations chroniques. Les tuberculoses ostéo-articulaires envahissent les parties molles environnantes tout comme les foyers diffus de la maladie de Hodgkin.

D'ailleurs, les foyers ganglionnaires ne franchissent pas la barrière de l'organe pour pénétrer dans les tissus contigus.

Les grandes cellules, la fréquence des mitoses, l'atypie des figures karyokinétiques, le polymorphisme nucléaire ne sont pas des caractères qui appartiennent en propre aux tumeurs malignes. Au moyen de substances chimiques (iodure de potassium, sulfate de zinc, etc.) ne peut-on pas expérimentalement reproduire toute la série des karyokinèses anormales dont les cellules néoplasiques sont le siège?

Dans le cancer, la lésion initiale est réduite à un organe et sa diffusion se fait par cellules isolées.

Dans la maladie de Hodgkin, au contraire, il n'y a pas prolifération désordonnée et intense d'une seule variété cellulaire dévie de son type normal et proliférant à l'exclusion de toutes les autres. Il n'y a pas de métastases et on n'a jamais constaté d'embolies cellulaires.

« L'histologie montre qu'il s'agit d'une hyperplasie inflammatoire par réaction lympho-conjonctive. Cette réaction est caractérisée par *la prolifération simultanée de tous les éléments cellulaires*, plasmocytes, polynucléaires, éosinophiles, et par la présence de grandes cellules résultant de la transformation progressive des éléments locaux sous l'influence d'une irritation inconnue. Le polymorphisme cellulaire de la masse humorale principale se retrouve identiquement dans les ganglions, dans les viscères. Dans tous les foyers, quel que soit leur siège, les tissus envahis constituent par la réaction de leurs éléments propres des foyers identiques à la tumeur primitive. Il ne s'agit pas de métastases par prolifération de cellules néoplasiques émigrées de la tumeur primitive, mais d'un foyer de réaction identique au foyer primitif relevant vraisemblablement de la même cause : l'irritation par un agent pathogène encore inconnu. » (Ménétrier.)

Nous rejetons formellement la nature néoplasique de l'affection, car, au point de vue histologique,

les lésions inflammatoires simples observées pendant l'évolution, la sclérose réactionnelle ne sont pas le fait d'une néoplasie.

En conclusion, on peut dire, en raison de l'évolution clinique; des réactions sanguines, des altérations tissulaires caractéristiques de cette affection et toujours absolument comparables d'un malade à l'autre, que la lymphogranulomatose a toute l'apparence d'une maladie autonome, provoquée par un agent spécifique qui reste à trouver.

CHAPITRE V

RAPPORT DE LA MALADIE DE HODGKIN

AVEC LA TUBERCULOSE

Le problème des relations qui peuvent exister entre la lymphogranulomatose et la tuberculose a été posé dès la première observation de lymphogranulomatose et l'on ne saurait oublier que dans son premier travail — il est revenu depuis sur cette opinion — Sternberg considérait que la lymphogranulomatose maligne était de nature tuberculeuse.

Les connaissances actuelles sur cette maladie sont dues à un grand nombre de travaux, espacés sur de longues années et de langues différentes. Evaluer la part contributive de chaque auteur exigerait des moyens d'information et une sûreté de jugement qui ne sont pas le fait d'un débutant.

Nous nous contenterons donc d'énoncer les quelques réflexions que nous ont suggéré nos lectures sur la façon dont s'est modelée la conception de rapport de cause à effet entre l'infection tuberculeuse et la maladie de Hodgkin.

Si actuellement la symptomatologie de la maladie de Hodgkin est bien connue, du moins dans ses caractères essentiels, si la plupart des auteurs s'accordent à lui reconnaître un type histologique défini, la question étiologique reste entière.

Nous avons dit déjà que la maladie de Hodgkin a été considérée parfois comme une néoplasie, mais surtout comme une maladie d'origine infectieuse.

Maints auteurs ont cru avoir pu mettre en évidence le germe de cette affection; c'était tantôt un microorganisme non encore décrit, tel le *corynebactérium* Hodgkini de Bunting et Yates (1913), tantôt un germe déjà connu, mais qui aurait manifesté dans ce cas une nouvelle action pathogène : streptocoque (Klein), staphylocoque (Combemale). L'origine syphilitique a été soutenue par Fabian (1910).

Mais c'est la thèse de l'origine tuberculeuse qui a fait l'objet des plus nombreux travaux et suscité

le plus de controverses; et si son exactitude reste encore bien d'être prouvée, elle n'a jamais pu être complètement écartée.

On sait que le mémoire de Poltauf et Sternberg était intitulé : *Tuberculose atypique de l'appareil lymphatique évoluant sous le masque d'une pseudo-leucémie*. Ces auteurs appuyaient cette conception sur des analyses d'ordre histologique, sur l'association fréquente avec une atteinte tuberculeuse, sur la présence même de bacilles dans les ganglions et enfin sur le fait que 15 fois sur 18 l'inoculation au cobaye aurait provoqué une tuberculose expérimentale. On sait également que Sternberg revint ultérieurement sur cette première opinion pour en atténuer la rigueur.

Néanmoins cette idée d'une étiologie tuberculeuse ne fut jamais abandonnée.

En 1904 Benda admettait la possibilité d'une action à distance de toxines diffusées, ce qui aurait expliqué l'absence habituelle de bacilles dans les coupes.

En 1905, l'hypothèse d'une tuberculose modifiée fut ensuite émise par Wernicke, d'une paratuberculose par Turk; celle du rôle du bacille fondu par Löwenstein (1910).

Fraenkel et Much, en 1910, décrivent des bacilles granuleux et des granulations qu'ils avaient réussi à mettre en évidence par l'action combinée de l'antiformine et du Gram et qu'ils considéraient comme l'agent causal de la maladie.

Ils auraient trouvé cet agent microbien 12 fois sur 13 cas.

Ces hypothèses ne furent pas sans susciter de nombreuses critiques et recherches de contrôle. Westphal, Andrews, et principalement Reed, Longcope ne retrouvèrent pas la fréquence considérée comme si suggestive de l'association des lésions lymphogranulomateuses et de tuberculose. Gugenheim, suivant rigoureusement la technique de Fraenkel et Much ne peut jamais retrouver les bacilles granuleux, ni les granulations. De nombreux auteurs se prononçaient également contre l'hypothèse d'une tuberculose atténuée.

Citons en particulier Colrat (1921) qui s'étonne de ce qu'un bacille tuberculeux « capable de déterminer une affection constamment mortelle, fut biologiquement assez atténué pour ne pas tuberculiser le cobaye ».

En 1918, cependant, Fraenkel et Much avaient publié une nouvelle série d'expériences où, avec une technique modifiée, ils mettaient de nouveau

en évidence la présence de bacilles et de formes granuleuses.

Des travaux de Vasilin et Irimenoiu (1924) se dégage la possibilité du rôle d'un virus tuberculeux filtrant. Cette hypothèse du rôle d'un virus tuberculeux filtrant fut reprise très explicitement par Mlle Brun (1929).

Plus récemment encore (1931) fut mis en cause par E. L'Espérance le bacille aviaire « jusque-là resté dans l'oubli », ainsi que le dit cet auteur.

En résumé, toutes les races et toutes les formes du germe de l'infection tuberculeuse ont tour à tour été incriminées.

Jusqu'ici aucune preuve définitive n'a été apportée, et nombreux sont ceux qui voient dans la maladie de Hodgkin une affection autonome probablement de nature inflammatoire, à germe encore inconnu, mais spécifique. L'unanimité est faite cependant sur un point que les cas de coïncidence entre la maladie de Hodgkin et l'infection tuberculeuse sont suffisamment fréquents pour que le problème de leurs relations reste posé.

Le problème est d'ordre à la fois clinique, anatomopathologique et expérimental.

Nous abordons seulement ce problème au point de vue des recherches expérimentales.

Quelles sont donc les prétendues preuves de l'origine tuberculeuse de la maladie?

a) LES INOCULATIONS.

Scheel, en 1910, paraît avoir été le premier qui ait obtenu la tuberculisation du cobaye en inoculant du tissu lymphogranulomateux provenant d'un cas reconnu comme absolument pur. Un peu plus tard, Sticker et Löwenstein publient un fait d'inoculation positive. Toutefois, après avoir cultivé secondairement le bacille, ils le reconnaissent comme du bacille du type bovin et en concluent que le bacille tuberculeux du type bovin, est l'agent causal de la lymphogranulomatose.

Fraenkel et Much pratiquèrent sur le cobaye une série d'inoculations avec une émulsion de ganglions lymphogranulomateux. Ce n'est cependant que chez un cobaye sur cinq qu'ils purent observer la formation de nodules tuberculeux.

En 1911, K. et O. Meyer signalent de leur côté qu'ils ont pu tuberculiser plusieurs cobayes avec des ganglions provenant de cas de lymphogranulomatose pure.

De même, Hirschfeld, en 1912, Schlüssler, Much, Steiger en 1913 publient des résultats positifs analogues.

Lichtenstein, en 1910, après avoir inoculé un cobaye avec une rate provenant d'un cas de lymphogranulomatose et de tuberculose aurait obtenu des lésions rappelant celles de la maladie de Sternberg en association avec des lésions de tuberculose, résultat nullement démonstratif puisque les deux germes ont pu être inoculés simultanément.

Baumgarten et Sasaki injectant au cobaye des quantités très minimes de bacilles de Koch, du type humain, réussirent à susciter une tuberculose à évolution lente dans laquelle ils crurent reconnaître les deux processus histologiques tuberculeux et lymphogranulomateux associés.

Des résultats positifs de même ordre ont encore été signalés par Wisner, Steiger, Schaeffer, Hellmann. Mais, en fait, toutes ces publications et notamment celles de Lichtenstein et de Baumgarten se contentent de parler de lésions rappelant celles de la maladie de Hodgkin sans plus de précision ni de développement.

En 1926, à la Société de Biologie, Titu Vasilin et Irimenoiu apportent une série d'expériences

faites avec 13 cas de lymphogranulomatose. Après avoir inoculé des cobayes au moyen d'une émulsion de ganglion lymphatique, ils obtiennent dans une première série d'expériences six cas positifs et trois cas négatifs; dans la deuxième série, trois cas positifs. D'où ces auteurs se croient autorisés à déduire :

« Nous estimons qu'il doit exister des différences biologiques entre les bacilles tuberculeux qui sont la cause de la difficulté de la transmission aux cobayes de la lymphogranulomatose maligne et expliqueraient aussi les formes cliniques et anatomopathologiques de la lymphogranulomatose si différentes des formes cliniques et anatomopathologiques de la tuberculose. Il est douteux que le bacille de Koch soit atténué dans la lymphogranulomatose comme le prétendent Sternberg, Fraenkel et Lichtenstein; nous dirons qu'il a subi des modifications biologiques. »

b) LES VIRUS FILTRANT TUBERCULEUX

De quelques autres travaux se dégage l'hypothèse que la lymphogranulomatose procéderait de la tuberculose par l'intermédiaire d'un virus filtrant.

C'est ainsi qu'en janvier 1929, à la Société Médicale des Hôpitaux, Mlle Brun déclare avoir obtenu par inoculation directe de produits provenant d'un cas mixte de lymphogranulomatose de tuberculose et en deuxième passage par voie sanguine la reproduction des caractères histologiques sur lesquels se base le diagnostic de la lymphogranulomatose maligne.

En octobre 1929, elle expose que l'inoculation faite avec un deuxième cas lui a permis de reproduire un syndrome, rappelant celui réalisé par le virus filtrant tuberculeux. L'examen des coupes montra des lésions qu'elle interprétait comme des lésions de début de la lymphogranulomatose. Enfin, l'ensemencement sur milieu Dorset du ganglion d'un des cobayes provoqua un développement d'une culture d'aspect de bacilles de Koch.

Ces différents faits ont paru à l'auteur un argument sérieux en faveur du rôle d'un virus, transmissible par voie sanguine, dans le déterminisme de la maladie de Hodgkin.

c) LE PHÉNOMÈNE DE KOCH

Une nouvelle contribution à l'étiologie tuberculeuse de la lymphogranulomatose a été rapportée

récemment par Faure-Beaulieu et Mlle Brun par la recherche du phénomène de Koch.

Chez des cobayes préalablement sensibilisés par le bacille tuberculeux, en inoculant la pulpe broyée d'un ganglion lymphogranulomateux, ces auteurs ont réussi à produire un phénomène de Koch typique. Le résultat positif de cette réaction semble évidemment attester que puisque l'on produit l'énergie tuberculeuse avec du matériel lymphogranulomateux, il doit exister dans le ganglion lymphogranulomateux un antigène identique à celui du virus tuberculeux.

Quelles sont les objections à l'étiologie tuberculeuse?

Nous allons montrer maintenant que de nombreux auteurs ne partagent nullement la première conceptions de Sternberg.

En regard de résultats positifs des inoculations, s'inscrivent toute une série de publications relatant des résultats négatifs d'inoculations, et auxquels sont attachés les noms de Reed, Andrew, Simmons, Longeope, Wranecke, Motzfeld de Négri et Mieremet.

En France, en 1921, à la Société Médicale des Hôpitaux Ribadeau-Dumas déclare se rallier à la

théorie du microbisme ganglionnaire latent et ne pouvoir admettre que le bacille de Koch puisse jouer un rôle étiologique dans la maladie.

En 1927, Rist émet une opinion semblable à celle de Ribadeau-Dumas.

Sergent, il est vrai, semble penser que certaines lymphogranulomatoses seraient dues à une réaction spéciale de certains tissus lymphoïdes au bacille tuberculeux.

Un peu plus tard, à l'occasion d'une observation de tuberculose associée à la lymphogranulomatose, Fiessinger et Cattán écrivent : « Il n'est plus possible de prétendre, comme l'avait cru Sternberg, que la maladie de Hodgkin est de nature tuberculeuse. »

En 1930, à la Société Médicale des Hôpitaux Bezançon, Duruy, Delarue et Fouquet publient une observation dans laquelle la tuberculose semble s'affirmer simplement comme un épiphénomène. A la même séance, Bezançon, Weismann-Netter, Oumansky et Delarue rapportent une observation complétée plus tard à la Société anatomique de Paris. Ils obtinrent dans ce cas, ainsi que dans deux autres rapportés plus tard, la production chez un cobaye d'un syndrome polyganglionnaire avec suppuration et adénopathies.

L'examen direct du pus ganglionnaire fut parfaitement négatif, ainsi que les cultures faites sur tous les milieux.

L'affection peut être reproduite chez un certain nombre de cobayes. A l'examen histologique, on constata des lésions différentes de celles de suppurations banales.

Et les auteurs concluent que si cette note suppurative n'est pas le fait de la maladie de Sternberg telle qu'on l'observe en clinique humaine, ces lésions, au moins dans un cas, pouvaient être rapprochées de celles qui caractérisent la lymphogranulomatosé humaine. Aussi, sans pouvoir donner la conclusion à ces faits expérimentaux trop rares, ces auteurs constatent qu'ils ne sont guère en faveur de l'étiologie tuberculeuse de la lymphogranulomatosé.

La théorie du virus filtrant exposée par Mlle Brun et Martinolli est difficile à soutenir, car leurs expériences n'ont pas été reproduites.

Arloing et Favre ont publié des résultats nettement contradictoires. Ces auteurs ne sont jamais parvenus, en utilisant des filtrats de produits tuberculeux, à reproduire des lésions lymphogranulomateuses pures, à obtenir des formes cellulaires du type Sternberg.

Enfin, les expériences de Foulon et Lesbre, en 1931, accroissent finalement les probabilités à l'encontre de la théorie de l'étiologie tuberculeuse. Leurs inoculations, en effet, restèrent toutes négatives.

Il semble donc, en définitive, qu'aucun des si nombreux travaux n'apporte d'éléments permettant d'affirmer l'étiologie tuberculeuse de la lymphogranulomatose.

Actuellement, la proportion assez élevée de cas de lymphogranulomatose où l'on a pu constater la présence du bacille de Koch ne permet pas de douter d'une ingérance de l'agent spécifique de la tuberculose dans l'évolution de certaines maladies de Hodgkin. Mais à quel titre intervient-il dans l'histoire nosologique de cette affection?

Tandis que d'aucuns se déclarent convaincus qu'il en est l'agent causal direct, les autres se refusent à accepter l'unité étiologique des deux affections et pour expliquer la présence du bacille ou bien invoquent l'éveil de quelque microbisme ganglionnaire latent ou bien rapportent l'éclosion de la tuberculose à l'action anergisante de la maladie de Hodgkin.

CHAPITRE IV

DISCUSSION DE NOTRE OBSERVATION

Maintenant que nous venons de résumer les caractères cliniques et anatomo-pathologiques de la maladie Hodgkin, nous pouvons discuter notre observation personnelle.

Elle tire, en effet, son intérêt de certains de ses symptômes cliniques qui sont atypiques, de ses symptômes histologiques très difficiles à diagnostiquer et surtout de son association avec la tuberculose, posant ainsi un problème très délicat concernant sa pathogénie.

Notre observation peut se résumer ainsi : il s'agit d'une femme de 32 ans qui présente, dans une première période, des signes de compression

médiastinale, associés à une altération de l'état général. L'examen radioscopique montre une masse volumineuse médiastinale; l'examen du sang décèle une hyperleucocytose avec polynucléose et éosinophilie modérée permettant de penser à une lymphogranulomatose probable.

L'amélioration de l'état général et la régression des signes de compression sous l'influence de la radiothérapie semblent en faveur de ce diagnostic. Près d'un an après, nous revoyons notre malade qui s'était soumise par intervalles irrégulières à quelques séances de radiothérapie. Elle présente alors les manifestations classiques de la lymphogranulomatose : fièvre à grandes oscillations, altération de l'état général, prurit intenable avec éruptions cutanées, manifestations gastro-intestinales, splénomégalie, adénopathies généralisées, hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile. La radiothérapie est alors impuissante et la malade meurt dans un état cachectique extrême et atrocement douloureux.

A L'AUTOPSIE, nous découvrons d'une part des lésions macroscopiques généralisées typique de lymphogranulomatose : masses ganglionnaires médiastinales, abdominales énormes, nodules d'aspect

néoplasique, farcissant le foie, la rate et que l'on trouve même dans le mésentère, le rein et les parois gastriques.

D'autre part, des lésions tuberculeuses manifestes : symphyse pleurale très importante, tubercules caséifiés du poumon dénotant une ancienne tuberculose fibreuse, lésions de granulie généralisée, pleurale, péritonéale et viscérales traduisant des lésions tuberculeuses récentes.

Plusieurs particularités nous semblent intéressantes à relever dans notre observation tant au point de vue clinique, anatomo-pathologique et bactériologique.

A) *Cliniquement*, notre cas s'est présenté dans une grande partie de son évolution comme une forme de lymphogranulomatose localisée médiastinale. Nous n'insisterons pas sur les difficultés classiques du diagnostic de ces formes médiastinales bien connues depuis la première observation de Parker, Weber et Ledingham (1909) et sur lesquelles de nombreux auteurs ont, depuis cette époque, attiré l'attention. Pendant huit mois, l'affection de notre malade a été strictement localisée et ne s'est traduite que par quelques signes discrets de compression médiastinale : douleurs rétrosternales avec irradiations au bras gauche. Seules la

radiographie montrant une masse médiastinale non batante et la formule sanguine, permettaient un diagnostic de probabilité. Comme dans de nombreuses formes discrètes, il n'existait dans notre cas ni épanchement pleural, ni adénopathies périphériques dont la biopsie aurait permis précocement un diagnostic de certitude.

Nous n'insisterons pas non plus sur la formule sanguine avec son hyperleucocytose et sa polynucléose neutrophile atteignant le chiffre élevé de 90 %, ni sur le nombre fort restreint d'éosinophiles (1 à 2 %) pendant toute l'évolution. L'inconstance de l'éosinophilie sanguine est actuellement bien établie.

Deux ordres de symptômes sont surtout intéressants à noter dans notre observation, quand l'affection fut généralisée et qu'aucun doute ne fut plus permis quant au diagnostic. Ce furent les manifestations cutanées et gastro-intestinales qui, par leur importance, dominaient le tableau clinique à la phase terminale de la maladie.

Les manifestations cutanées furent particulièrement pénibles. Le prurit, apparu six mois après le début de l'affection, ne fit que s'accroître au cours de l'évolution, devenant intense, véritablement « féroce », diurne aussi bien que nocturne; il ne fut

amélioré par aucun analgésique, pas même par la radiothérapie, ni par la lampe à arc. Les lésions cutanées qui accompagnaient ce prurit étaient les unes d'ordre banal, prurigo excorié et par endroits infecté, folliculites et pyodermites dont la répétition, les séquelles ulcéreuses, simulaient l'aspect que prend la peau des nourrissons athrepsiques et cachectiques, couverts de pyodermites généralisées; d'autre part, certaines lésions cutanées semblaient spécifiques et consistaient en petits nodules intra-dermiques, siégeant à la face antérieure des membres inférieurs, extrêmement prurigineux, de coloration brunâtre et entourés d'un petit halo-hyperpigmenté. Nous n'avons malheureusement pas pratiqué de biopsie de ses éléments cutanés qui nous semblent appartenir aux petits nodules lymphagranulomateux décrits par Grosz (1906). Notons la pigmentation locale nodulaire et périnodulaire, avec absence de pigmentation générale des téguments ou ses muqueuses. Il n'existait pas non plus, dans notre cas, de modification des phanères.

Les manifestations gastro-intestinales méritent également une mention, par leur intensité et leur aspect quelque peu insolite. Les manifestations gastriques ont été d'une part des douleurs à siège épigastrique, survenant sans horaire fixe, par crises, s'accompagnant de vomissements opiniâtres et

abondants, alimentaires ou bilieux. Par leur répétition et par leur importance dans notre cas, puisqu'ils ont conduit à une dénutrition extrême qui a sans doute précipité l'échéance fatale, ces symptômes simulaient de véritables crises gastriques. Faut-il invoquer dans leur pathogénie les fines ulcérations de la muqueuse pylorique trouvées à l'autopsie ainsi que les petits nodules enchassés dans l'épaisseur des parois gastriques, ou, au contraire, incriminer l'énorme masse ganglionnaire qui englobait la région préaortique si riche en plexus nerveux? Ces diverses lésions ont probablement combiné leurs effets pour donner à la symptomatologie toute son acuité.

Quant aux troubles intestinaux, ils ont été au moins aussi violents que les troubles gastriques. Ils ont consisté en crises douloureuses abdominales généralisées avec débâcles diarrhéiques, ténésme. Ils réalisaient un syndrome pseudo-dysentérique, non calmé par l'opium, ni par la radiothérapie abdominale.

Au point de vue anatomique, signalons l'aspect véritablement tumoral de l'affection avec ses énormes masses ganglionnaires médiastinales et abdominales, ses nodules blanchâtres, d'aspect néoplasique farcissant le foie, la rate et nombre de viscères.

B) *Symptômes anatomopathologiques.* — Plusieurs localisations lymphogranulomateuses décelées à l'autopsie sont restées muettes cliniquement. En particulier *la localisation rénale*, si exceptionnellement signalée avec rein véritablement truffé de nodules blanchâtres et cependant, à aucun moment de l'histoire clinique, on n'a noté d'albuminurie, d'oligurie ou d'œdèmes.

La localisation osseuse à la face antérieure de la 3^e et de la 4^e vertèbre lombaire est restée, elle aussi, sans aucun trouble clinique décelable. Sans doute, l'intégrité de la moelle et de ses enveloppes explique-t-elle qu'il n'y ait eu, à aucun moment, de trouble réflexe, moteur ou sensitif.

Notons aussi *l'énorme abcès ganglionnaire* développé au-devant des faces antérieures effondrées des 3^e et 4^e vertèbres lombaires. Malgré que l'examen du pus n'ait pas révélé de bacilles de Koch, nous ne croyons pas qu'il faille rejeter, sans la preuve de l'inoculation de ce pus, le diagnostic de tuberculose ganglionnaire associée et abcédée.

Il ne nous semble pas qu'il faille invoquer, dans notre cas, les faits si exceptionnels de suppuration des ganglions lymphogranulomateux, sans tuberculose associée, signalés par Henri Durand, Netter et ici-même, récemment, par Weissmann.

Alors que la lymphogranulomatose était si évidente macroscopiquement, *son diagnostic microscopique fut des plus difficiles et des histologistes avertis* auxquels nous avons montré quelques coupes ont affirmé la tuberculose, mais ont mis en doute le diagnostic de maladie de Hodgkin.

En effet, dans la plupart des ganglions et des viscères étudiés, on notait l'existence et la prédominance des lésions tuberculeuses caractérisées par des follicules épithélio-giganto-cellulaires typiques avec caséification modérée. Tout autour de ces follicules, il existait bien une zone d'hyperplasie réticulo-endothéliale constituée par des cellules réticulées à noyau plus ou moins bourgeonnant et boudiné, rappelant de petites cellules de Sternberg. Mais cet aspect peut se rencontrer dans les ganglions tuberculeux et dans les ganglions irradiés.

Il manque, pour porter à coup sûr le diagnostic histologique de lymphogranulomatose, la présence d'éosinophiles, et à leur défaut, le bariolage, la bigarure, le polymorphisme cellulaire, habituels dans les lésions hodgkiniennes. Comme l'a montré Aubertin, « une prolifération de leucocytes, particulièrement de granulocytes et surtout de polynucléaires neutrophiles ont au moins autant d'importance que les éosinophiles ».

Cependant, nous avons pu poser le diagnostic histologique grâce aux constatations suivantes :

1° *Nos coupes* portaient sur des organes prélevés à l'autopsie et qui avaient été fortement irradiés. Comme le remarquent Fabre et Croizat, dans leur récent et remarquable rapport à la réunion d'anatomie-pathologique (décembre 1931), il faut insister sur les perturbations qui peuvent s'observer dans les zones irradiées, qui changent l'aspect des lésions et qui peuvent rendre le diagnostic difficile.

2° *Sur les coupes de foie et de rein*, que nous avons reproduites (fig. 1 et 2), nous avons pu trouver des aspects lymphogranulomateux typiques ainsi qu'en témoignent : le polymorphisme cellulaire, les cellules monstrueuses de Sternberg, la sclérose, par endroits compacte, hyaline sur laquelle insiste Aubertin, Fabre et Croizat.

« L'altération de la sclérose avec les lésions prolifératives est d'une importance telle qu'elle constitue un des caractères de la granulomatose » (Fabre et Croizat).

3° *L'absence d'éosinophiles locale* que nous constatons dans nos coupes, a déjà été observée par

nombre d'auteurs (Ziegler, Ribadeau-Dumas, Rosenthal).

4° *Sans les lésions si typiques du foie et du rein* que nous avons trouvées, nous n'aurions pas pu affirmer avec certitude le diagnostic histologique de lymphogranulomatose.

La transformation des cellules réticulo-endothéliales qui subissent une forte hypertrophie sans aboutir à la cellule monstrueuse de Sternberg, n'est, en effet, pas spéciale à la maladie de Hodgkin; on sait qu'on a décrit cette lésion dans les affections très diverses qui constituent le vaste groupe encore bien mal élucidé des réticulo-endothélioses.

N'a-t-on pas, en effet, englobé dans ce cadre depuis les hypertrophies de nature inflammatoire qu'on peut rencontrer dans la tuberculose, jusqu'aux hypertrophies des leucémies à monocytes, de la maladie de Gaucher, du réticulo-sarcome d'Ewing? La lymphogranulomatose elle-même serait à classer dans ce groupe.

Dans notre cas, la réaction réticulo-endothéliale pouvait donc s'expliquer par la tuberculose et par les irradiations. Aussi, la constatation des aspects

classiques lymphogranulomateux, dans le foie et dans le rein nous a-t-elle été d'un précieux secours.

Le dernier point, le plus intéressant de notre observation, est la coexistence de tuberculose et de lymphogranulomatose.

La tuberculose ne faisait pas de doute chez notre malade par ses aspects macroscopiques, symphyse pleurale, sclérose apicale, granulie généralisée, par ses aspects microscopiques : follicules tuberculeux classiques que l'on trouve dans la plupart des organes.

C) *La preuve bactériologique* nous est fournie, non pas par la présence du bacille de Koch que nous n'avons pas pu déceler à l'examen direct, mais par *l'inoculation au cobaye* qui s'est montrée positive non seulement pour un ganglion inguinal de notre malade, mais pour le produit de broyage de la rate prélevée à l'autopsie. La tuberculose produite dans les deux cas chez le cobaye a été du type Villemin classique.

Sur les coupes d'organes, les follicules tuberculeux, comme nous l'avons vu, prédominent sur l'élément granulomateux souvent atypique et qu'il faut rechercher avec soin, mais surtout, point remarquable de notre observation, comparable en

cela à celle de Bezançon, Duruy, Delarue et Fouquet, nous notons l'intrication des lésions tuberculeuses et hodgkiniennes. En pleine zone granulomateuse, il n'est pas rare de trouver, surtout dans le foie et dans le rein, des follicules tuberculeux. Les microphotographies n° 1 et n° 2 illustrent cette intrication des deux lésions.

Comme dans l'observation de Codvelle, de Bezançon, nos lésions granulomateuses sont anciennes, ainsi que semblent l'indiquer la sclérose particulièrement étendue, mais les lésions tuberculeuses paraissent relativement récentes, du type exsudatif, granulique terminal.

Faut-il invoquer ce caractère d'âge différent des lésions comme un argument en faveur de la dualité des processus tuberculeux et granulomateux? Il est difficile de se prononcer, et d'ailleurs, notre malade n'est-elle pas une ancienne tuberculeuse, ainsi qu'en témoigne son importante sclérose pleuro-pulmonaire?

Notre observation n'est donc qu'un fait anatomo-clinique de plus, montrant l'association parfois extrême entre la tuberculose et la lymphogranulomatose. Elle ne permet aucune conclusion ferme.

Peut-être, la lymphogranulomatose, maladie anergisante, ainsi que l'ont montré Nobécourt,

Foulon et Huguenin, Weismann-Netter, a-t-elle réveillé dans notre cas un ancien processus bacillaire, ce qui expliquerait la granulie terminale. Mais ce n'est là qu'une hypothèse, tant que nous restons dans l'ignorance de la nature essentielle de la lymphogranulomatose.

CONCLUSIONS GENERALES

1° Les rapports de la lymphogranulomatose maligne et de la tuberculose constituent une question de haute actualité.

Nous apportons dans notre thèse un nouveau cas observé dans le service de notre maître, M. Laederich et que nous avons suivi pendant deux ans. Nous décrivons l'étude histologique qui a été faite dans notre cas avec deux microphotographies des lésions les plus typiques.

2° A la faveur de notre observation clinique, nous avons rapporté cinq observations publiées, les plus typiques, d'association de maladie de Hodgkin et de tuberculose, qui ont constitué les éléments de notre thèse.

3° Cette association est extrêmement fréquente et a frappé les observateurs dès le premier cas publié à tel point que Sternberg lui-même considérait l'affection comme de nature tuberculeuse.

4° Le diagnostic de la tuberculose associée à la maladie de Hodgkin est tantôt fait du vivant du malade, par l'examen clinique ou l'étude histologique d'un ganglion biopsié, tantôt il n'est fait qu'à l'autopsie, comme dans notre cas, devant l'évidence des lésions granuliques généralisées.

5° Dans notre cas, si le diagnostic anatomique macroscopique était nettement en faveur d'association de tuberculose granulique et de lésions lymphogranulomateuses, le diagnostic histologique fut des plus délicats à établir.

En effet, dans la plupart des ganglions et des organes, les lésions folliculaires tuberculeuses étaient typiques, entourées d'une réaction réticulo-endothéliale avec des histiocytes rappelant de petites cellules de Sternberg. Mais il n'existait ni cellules de Sternberg, ni le polymorphisme cellulaire habituel de la maladie de Hodgkin, ni l'éosinophilie locale.

Le diagnostic n'a pu être posé que par l'examen du foie et du rein où l'association des deux lésions était typique.

6° La pathogénie de cette association est bien délicate à interpréter :

La lymphogranulomatose maligne est-elle, en effet, d'origine tuberculeuse ou s'agit-il d'une affection différente, autonome? Les recherches expérimentales ne sont pas en faveur de cette première hypothèse. Mais il faut attendre de nouveaux cas avant de se faire une opinion ferme.

Peut-être, la lymphogranulomatose maligne, maladie anergisante, comme l'ont montré MM. Bezançon et Weismann-Netter, favorise-t-elle l'éclosion de la tuberculose, expliquant ainsi le grand nombre de cas publiés de cette association.

Vu : *Le Doyen,* Vu : *Le Président de Thèse.*

BALTHAZARD. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie considérable de la maladie de Hodgkin a été maintes fois reprise; on la retrouvera en consultant particulièrement les publications suivantes :

LACRONIQUE. — Maladie de Hodgkin. Th. Lyon, 1912-13.

GUGGENHEIM. — De la lymphogranulomatose. Thèse Paris, 1912-1913.

COLRAT. — L'adénie éosinophilique prurigène. Thèse Lyon, 1920-1921.

PRIEUR. — La maladie de Sternberg. Th. Paris, 1924.

MOUSSEAU. — La maladie de Hodgkin-Sternberg. Th. Paris, 1926.

FOUCAUD (P.). — Les lymph. aleucémiques. *Gaz. des Hôpitaux*, 6 sept. 1930.

et enfin le récent ouvrage de :

CHEVALLIER (Paul) et BERNARD (J.). — La maladie de Hodgkin. Masson et Cie, éditeurs, 1932.

Nous nous limiterons donc strictement à la liste des publications que nous avons plus spécialement analysées.

ACHARD. — Granulomatose maligne (*Clin. médic. de l'Hôp. Beaujon*, 3^e série, 1928, p. 194).

ACHARD et ESCULIER. — Granulome malin à début pleurétique (*Soc. méd. des Hôp.*, 17 janvier 1930).

AH SUE. — L'étiologie de la mal. Hodgkin. Th. Paris, 1930.

AUBERTIN et Robert LEVY. — La maladie de Hodgkin. *Journal Médical Français*, janvier 1928.

BARTEL. — Lymphatisches System und tuberculöse infection. *Wiener Kl. W.*, 1905, p. 881.

BAUMGARTEN. — Uber das Verhältniss der Lymphogranulomatose zur Tuberculose. *München Med. Woch.*, 1914, p. 1545.

BEITZKE. — *Verhandler deutschen path. ges.*, 1912, p. 100.

BENDA. — Zur histologie der pseudo-leukämischen Geschwulste. *Verhand. der Deutschen path. ges.*, Berlin, 1904, p. 123.

BERNARD (Léon), COSTE et LAMY. — Granulomatose à forme pleurale et tuberculose ganglio-splénique. *Soc. méd. des Hôp.*, 8 févr. 1929.

BEZANÇON et CLERC. — Lymphadénome métatypique du médiastin antérieur. *Soc. Anat. de Paris*, juin 1898.

BEZANÇON et GRIFFON. — Lymphadénome ganglionnaire métatypique. *Soc. Anat. de Paris*, juin 1899.

BEZANÇON et LABBE. — Essais sur l'anatomie pathologique et la pathogénie du lymphadénome ganglionnaire. Congrès de Méd. de Lille, 1899.

- BEZANÇON, DURUY, DELARUE et FOUQUET. — Etude anatomo-clinique d'un cas de lymphor. maligne. Indication des lésions granul. et des lésions tuberc. Soc. Méd. des Hôp. 13 juin 1930.
- BEZANÇON, WESSMANN-NETTER, OUMANSKY et DELARUE. — Contrb. à l'étude expérimentale de la lymphogr. Soc. Méd. Hôp. 13 juin 1930.
- BOIDIN et HAMBURGER. — Granulomatose à début pleural, à forme pseudo-tuberculeuse. Soc. Méd. des Hôp., 18 mai 1928.
- BRUN (Mlle). — Reprod. expériment. des lésions de la maladie de Hodgkin. *Archives des maladies du cœur*, octobre 1929, p. 666.
- CAUSSADE. — Lymphogranulomatose maligne et tuberculose. Soc. Méd. Hôp., 11 juillet 1930.
- CLEMENT et CAYLA. — Un cas de mal. de Hodgkin. Soc. Méd. Hôp., 8 mai 1928.
- COYON A. et BRUN (Mlle). — Reprod. expériment. des lésions de la mal. de Hodgkin. Soc. Méd. Hôp., 18 janvier 1929.
- CROUZON, BERTRAND et LEMAIRE. — Un cas de mal. de Hodgkin avec dégénéresc. amyloïde du foie. Soc. Méd. Hôp., 27 mai 1927.
- DAVIDOWITCH. — Contr. à l'étude de la granulomatose maligne. Th. Montpellier, 1929.
- DIETRICH. — Uber pseudoleukänische lymphogranulomatose. *Folia Haemat.*, 1912, vol. XIII.
- DUPONT. — Lymphogranulomatose maligne. Coexist. de formations lymphogranulomateuses atypiques et de nodules tuberculeux. *Ann. d'Anatomie pathologique*, octobre 1931, p. 929.

- DURAND (H.). — Les localisations thoraciques de la mal. de Hodgkin. *Arch. médico-chirurgic. de l'app. respiratoire*, t. III, n° 1, février 1928.
- FABIAN. — Zur Kentniss des malignen granuloms. *Arch. f. Klin. chir.*, t. XCI, 1910, p. 3117.
- FAURE-BEAULIEU et BRUN (Mlle). — Nouvelles recherches expérim. sur la lymphogr. maligne. *Soc. Méd. Hôp.*, 11 juillet 1930.
- FAVRE et CROIZAT. — Caractères généraux de la granulomatose maligne tirés de son étude anatomo-clinique *Annales d'An. path.*, octobre 1931, p. 858.
- FIESSINGER et CATTAN. — A propos de l'association de granulomatose maligne et de tuberculose. *Soc. Méd. Hôp.*, 11 et 18 mai 1928.
- FRAENKEL et MUCH. — Uber die Hodgkinsche Krankheit insbesondere der Atiologie. *Zeitschrift für Hygiene*, 67, 1910, p. 99.
- FRAENKEL et MUCH. — Weitere Untersuchungen uber Lymphogranulum. *Zeitschrift für Hygiene und infections Krankheiten*, 1923, v. XCIX.
- GILLET. — La lymphogr. maligne et son traitement par la radiothérapie. Th. Paris, 1924.
- LICHTENSTEIN. — *Frankfurt Zeitschrift der Patholog.*, vol. XXIV, p. 529, 1921.
- L'ESPERANCE. — Etudes sur la maladie de Hodgkin. *Annals of Surgery*, janvier 1931, vol. XCIII, n° 1.
- MARCHAL, MOUSSOIR et TCHOU. — Un cas de granulomatose maligne chez un malade atteint de tuberculose. *Soc. Méd. Hôp.*, 10 février 1928.
- MARTINOLLI (Aldo). — Etiologie de la lymphogranulomatose maligne. *Arch. di Pat. et Cl. Méd.*, t. VIII, 4 avril 1929.

- MERLE (P.). — Maladie de Hodgkin et tuberculose. Soc. Méd. Hôp., 21 mai 1929.
- MEYER (O. et K.). — Zur Aetiologie des malignen granuloms. *Berl. Kl. Woch.*, 1912, p. 1463.
- REED (O.). — On the pathologic changes in Hodgkins diseases with special reference to its relation to Tuberculosis. *Bull. of John Hopkins Hospital*, 1902, vol. X, p. 133.
- RIBADEAU-DUMAS. — Sur un cas de maladie de Hodgkin à forme médiastinale. Soc. Méd. Hôp., 13 mai 1921.
- SACQUEPEE, LIEGEOIS et CODVELLE. — Contrib. à l'étude expérim. de la lymphogr. maligne. Soc. Méd. Hôp., 4 juillet 1930.
- SOCIETE ANATOMIQUE (III^e réunion plénière de la). — Compte rendu par J. Delarue. *Presse Méd.*, 9 janvier 1932.
- STERNBERG. — Die lymphogranulomatose. *Klinische Woch.*, 1925, p. 259.
- TITU VASILIU et IRIMINOIU. — Sur la filtration des bacilles de produits lymphogranulomateux tuberculeux. C. R. Soc. Biol., t. XCIV, p. 1311, 1926.
- TITU VASILIU. — Rapport au Congrès d'Anat. de Paris. *Annales Anat. path.*, octobre 1931, p. 1.
- TWORT. — The etiology of Hodgkin's (*J. Path. and Bact.*, juillet 1930.
- WEISMANN-NETTER. — Ebauche d'un syndrome biologique de la lymphogranulomatose. *Annales d'Anat. path.*, p. 965, octobre 1931.
- WEISSMANN-NETTER. — La lymphogranulomatose. Maladie frontière. *Semaine médicale des Hôpitaux*, 15 février 1932.
- ZIEGLER. — Die Hodgkinsche Krankheit. 1911, Iéna.

